ORSAY
Série A N°
N° d'ordre
1122

THESE

présentée

à l'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le grade de Docteur ès-Sciences Physiques

par Michèle DESSOLIN

Sujet de la thèse

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE "L'EFFET α": CORRELATIONS STRUCTURE-REACTIVITE POUR LA REACTION D'ACIDES HYDROXAMIQUES ET N-METHYL HYDROXAMIQUES AVEC DES ESTERS ACTIVES.

Soutenue le 29 mai 1973 devant la Commission d'examen

MM. M. VILKAS — Président
J.E. DUBOIS)
L. SALEM) Examinateurs
F. COUSSEMANT)

T H E S E

présentée

à l'UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

pour obtenir le grade de Docteur ès-Sciences Physiques

par Michèle DESSOLIN

Sujet de la thèse

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE "L'EFFET α": CORRELATIONS STRUCTURE-REACTIVITE POUR LA REACTION D'ACIDES HYDROXAMIQUES ET N-METHYL HYDROXAMIQUES AVEC DES ESTERS ACTIVES.

Soutenue le 29 mai 1973 devant la Commission d'examen

MM. M. VILKAS — Président
J.E. DUBOIS)
L. SALEM) Examinateurs
F. COUSSEMANT)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique Biologique de l'Université Paris-Sud, Centre d'Orsay.

Je remercie très vivement Monsieur le Professeur VILKAS de m'avoir accueillie dans son laboratoire et confié le sujet de cette thèse. Je lui exprime ma profonde gratitude pour sa bienveillance à mon égard, ses conseils précieux et l'intérêt qu'il a constamment manifesté pour ce travail.

Je suis très reconnaissante à Madame M. LALOI-DIARD, Maître de recherches au C.N.R.S., qui a dirigé cette recherche et m'a fait bénéficier constamment de son expérience.

Que Messieurs les Professeurs DUBOIS, SALEM et COUSSEMANT veuillent bien agréer mes respectueux remerciements pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de consacrer un peu de leur temps à juger ce travail.

Je remercie tous ceux et celles qui, de quelque manière, m'ont aidée à mener à bien ce travail : mes camarades de laboratoire pour leur amical soutien, Mademoiselle I. WANAT, Monsieur G. KERDONCUFF, Mesdames LAUCAGNE, JORAM et MICHAUD pour leur collaboration à la réalisation matérielle de ce texte.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544713_0015

... systematic organic chemistry could hardly have existed were it not true that like changes in structure lead to like changes in reactivity. Linear free energy relationships constitute the quantitative specialisation of this fundamental principle, and they stand indeed more in the office of teacher to theory than in that of learner from it.

Louis P. Hammett

TABLE DES MATIERES

page

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I

Réaction des acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques avec les acétates de p-nitrophényle et de p-nitrothiophényle. 4

1- Résultats 4

2- Influence de la basicité de l'anion sur sa nucléophilie

a) Corrélations de type Brönsted 10

b) Signification de β_N 13

3- Corrélations de Hammett 15

4- Influence de la température 19

5- Efficacité des acides hydroxamiques 22

CHAPITRE II

Structure de l'anion réagissant. 30

1- Structure de l'anion hydroxamate 30

2- Méthode utilisée pour élucider le problème de la structure de l'anion réagissant 32

3- Réactivité des acides O-méthyl et N-méthylbenzohydroxamiques 34

4- Dissection des constantes globales 40

5- Conclusion 44

CHAPITRE III

page

Etude en fonction du groupe partant. 47

1- Schéma réactionnel 48

2- Réaction de l'ion hydroxyle avec des N,O-diacylhydroxylamines et N,O- diacyl N-méthylhydroxylamines 51

3- Réaction des anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec des acétates de phényle diversement substitués 58

a) Résultats et discussion 59

b) Influence du pK_N sur β_{GP} et celle de pK_{GP} sur β_N 66

c) Comparaison entre β_N et β_{GP}. 67

CHAPITRE IV

"Effet α" dans les anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate. 71

1- Deux mécanismes pour la réaction des anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate 72

2- Origine de "l'effet α" 74

3- Explication de l'effet α par KLOPMAN et par HUDSON 76

4- Réaction des anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate avec les tosylates de dinitro-2,4 phényle et p-nitrophényle. Influence du nucléophile 79

5- Relation entre "l'effet α" et le β de Brönsted pour les acides benzohydroxamiques 85

6- Conclusion. 86

page

CONCLUSION 90

PARTIE EXPERIMENTALE 93

1- Préparation et identification des réactifs 93

2- Analyse des produits de la réaction 103

3- Détermination des constantes de dissociation 104

4- Détermination des constantes de vitesse 105

5- Détermination des paramètres d'activation. 112

BIBLIOGRAPHIE 114

TABLE DES TABLEAUX

page

I : pK_a apparents des acides acétohydroxamique, benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques et constantes de vitesse pour leur réaction avec l'acétate de p-nitrophényle..... 8

II : Constantes de vitesse pour la réaction des acides acétohydroxamique, benzohydroxamiques, cinnamohydroxamiques avec l'acétate de p-nitrophényle..... 9

III : pK_a apparents des acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques et constantes de vitesse pour leur réaction avec l'acétate de p-nitrophényle déterminés à diverses températures..... 20

IV : Paramètres d'activation pour la réaction des anions cinnamohydroxamate et benzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C..... 23

V : pK_a apparent des acides O-méthyl et N-méthylbenzohydroxamiques et constantes de vitesse pour la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à diverses températures... 36

VI : Paramètres d'activation pour la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C..... 37

VII : Constantes de vitesse rapportées aux anions R-CO-NHO^- et R-CO-$\bar{N}$-OH pour la réaction des anions benzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle..... 41

VIII : Paramètres d'activation et paramètres des corrélations de Brönsted et Hammett calculés pour la réaction des anions R-CO-$N(CH_3)O^-$, R-CO-NHO^-, R-CO-$\bar{N}$-OH et les anions benzohydroxamate apparents avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C..... 42

page

IX : Constantes de vitesse pour la réaction de l'ion hydroxyle avec les O-acétyl N-benzoyl N-méthylhydroxylamines et les O-acétyl N-benzoyl-hydroxylamines..... 54

X : pK_a des groupes partant et constantes de vitesse pour la réaction des acides dinitro-3,5 benzohydroxamique et benzohydroxamique avec des acétates de phényle substitués..... 60

XI : Constantes de vitesse pour la réaction des acides N-méthyl p-nitro-benzohydroxamique et N-méthyl p-méthoxybenzohydroxamique avec des acétates de phényle substitués..... 61

XII : Sensibilités à l'influence du groupe partant (pentes β_{GP} et ρ_{GP}) de la réaction de divers nucléophiles avec les acétates de phényle substitués..... 63

XIII : Classification des réactions selon JENCKS d'après leur sensibilité à la variation de basicité dans le nucléophile et le groupe partant.. 68

XIV : Constantes de vitesse pour la réaction des acides N-méthylbenzohydroxamiques, benzohydroxamiques et du chloro-4 phénol avec le tosylate de dinitro-2,4 phényle..... 81

XV : Constantes de vitesse pour la réaction des acides N-méthylbenzohydroxamiques et benzohydroxamiques avec le tosylate de nitro-4 phényle. 82

XVI : Différence de sensibilité à la nature du groupe partant de la réaction des tosylates et des acétates de phényle avec les anions hydroxamate de N-méthylhydroxamate..... 84

XVII : Constantes de vitesse et pente des corrélations du type Brönsted pour la réaction d'acides benzohydroxamiques et de phénols avec divers substrats..... 87

page

XVIII : Points de fusion des acides benzohydroxamiques, cinnamohydroxamique, N-méthyl et O-méthylbenzohydroxamiques décrits dans la littérature..... 95

XIX : Points de fusion et données analytiques des acides trans cinnamohydroxamiques dinitro-3,5 benzohydroxamique et O-méthyl p-méthoxybenzohydroxamique non décrits dans la littérature..... 96

XX : Points de fusion de l'acétate de p-nitrothiophényle et des acétates de phényle substitués décrits dans la littérature..... 100

XXI : Points de fusion des N-aroyl O-acétylhydroxylamines et N-aroyl O-acétyl N-méthylhydroxylamines..... 102

XXII : Concentrations en ester et longueurs d'onde auxquelles ont été suivies les réactions des anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate avec les acétates et tosylates de phényle..... 107

TABLE DES FIGURES

page

1 : Variation de la constante de vitesse observée en fonction de la concentration totale en acide hydroxamique pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle..... 6

2 : Corrélation du type Brönsted pour la réaction des anions benzohydroxamate et cinnamohydroxamate avec les acétates de p-nitrophényle et de p-nitrothiophényle à 25°C..... 11

3 : Corrélations de Hammett pour les pK_a des acides benzohydroxamiques et les constantes de vitesse de leur réaction avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C..... 16

4 : Corrélations de Hammett pour les pK_a des acides cinnamohydroxamiques et les constantes de vitesse de leur réaction avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C..... 17

5 : Droites d'Arrhénius pour la réaction des anions benzohydroxamate et cinnamohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle..... 21

6 : Corrélations de type Brönsted pour la réaction des anions benzohydroxamate et cinnamohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à diverses températures..... 24

7 : Corrélations de Hammett pour la réaction des anions benzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à diverses températures..... 25

8 : Variation en fonction de l'inverse de la température des pentes des corrélations de Brönsted pour la réaction des anions benzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle..... 26

page

9 : Variation en fonction de l'inverse de la température des pentes des corrélations de Hammett pour les pK_a des acides benzohydroxamiques et les constantes de vitesse de leur réaction avec l'acétate de p-nitrophényle..... 26

10 : Variation de la constante de vitesse observée en fonction du pK_a de l'acide hydroxamique pour la réaction des anions benzohydroxamate et cinnamohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle..... 28

11 : Variation de la constante de vitesse observée en fonction du pK_a de l'acide hydroxamique pour la réaction des anions benzohydroxamate et cinnamohydroxamate avec l'acétate de p-nitrothiophényle..... 29

12 : Corrélations de Hammett pour les pK_a des acides N-méthylbenzohydroxamiques et O-méthylbenzohydroxamiques..... 37

13 : Corrélation de Hammett pour la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C..... 37

14 : Corrélation du type Brönsted pour la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C..... 39

15 : Droites d'Arrhénius pour la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle..... 39

16 : Variation du pK_a des acides benzohydroxamiques et N-méthylbenzohydroxamiques en fonction de l'inverse de la température..... 45

17 : Corrélations du type Brönsted pour la réaction des anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C..... 46

18 : Corrélations du type Brönsted en fonction du groupe partant pour la réaction de l'ion hydroxyle avec les N-benzoyl O-acétyl N-méthylhydroxylamines et N-benzoyl O-acétylhydroxylamines..... 57

page

19 : Corrélations du type Brönsted en fonction du groupe partant pour la réaction d'anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec des acétates de phényle diversement substitués..... 62

20 : Corrélations de Hammett en fonction du groupe partant pour la réaction d'anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec des acétates de phényle diversement substitués..... 64

21 : Corrélations de type Brönsted pour la réaction des anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec les tosylates de dinitro-2,4 phényle et de nitro-4 phényle..... 83

22 : Relation entre "l'effet α" et β_N pour la réaction d'anions benzohydroxamate avec divers substrats..... 88

23 : Spectres d'absorption des acides dinitro-3,5 benzohydroxamique et cinnamohydroxamiques substitués..... 97

24 : Spectres d'absorption des anions dinitro-3,5 benzohydroxamate et cinnamohydroxamate substitués..... 98

25 : Absorption du complexe ferrique de l'acide p-méthoxybenzohydroxamique à 540 nm, en fonction de la concentration en acide p-méthoxybenzohydroxamique..... 110

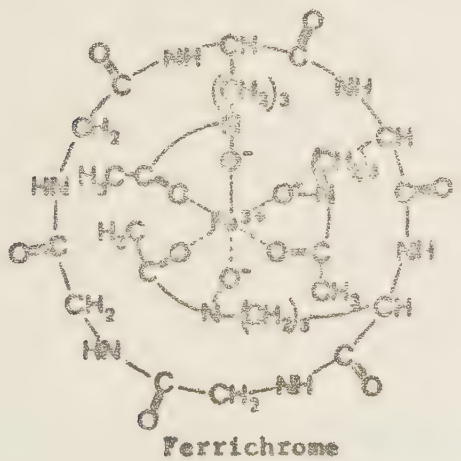
26 : Variation du pH en fonction de la concentration de soude en solution aqueuse à 25°C..... 113

INTRODUCTION

INTRODUCTION

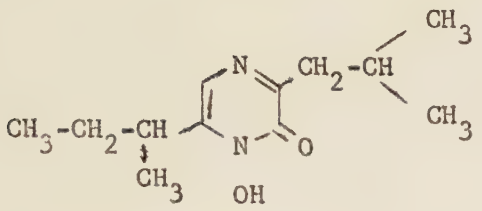
En 1869, H. LOSSEN, en traitant l'oxalate d'éthyle par l'hydroxylamine, obtint un composé qu'il nomma acide oxalohydroxamique (1). Les connaissances acquises sur les propriétés chimiques des acides hydroxamiques et rassemblées dans trois revues (2 à 4) montrent que les problèmes de structure et d'isomérie qui se posent au sujet de ces acides et de leurs dérivés ont longtemps préoccupé les chimistes. La capacité de certains de ces produits à se décomposer en isocyanates par chauffage (5), propriété utilisée en synthèse, et celle des acides hydroxamiques à former des complexes fortement colorés avec le fer, le cuivre, le cobalt et le nickel (6) ont été mises en évidence très tôt. Cette affinité spéciale de l'anion hydroxamate pour l'ion ferrique a été largement exploitée en chimie analytique (dosage du fer et également identification de composés susceptibles d'être transformés en acides hydroxamiques : esters, amides...).

Il est remarquable que les cellules vivantes utilisent aussi les propriétés chélatantes des acides hydroxamiques. Il existe de nombreuses substances naturelles contenant trois groupements $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{H}{N}-OH$ qui peuvent satisfaire les six valences de coordination de l'ion ferrique, les six oxygènes adoptant la géométrie octaédrique caractéristique des complexes du fer III ; cela permet à ces acides de jouer un rôle fondamental et unique dans le métabolisme cellulaire du fer. Parmi la vingtaine d'acides hydroxamiques naturels actuellement connus, le ferrichrome a été identifié comme agent de transport actif du fer nécessaire à la synthèse de la protoporphyrine (7).

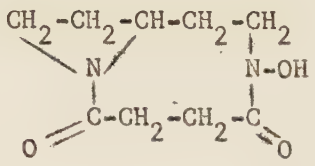


Ferrichrome

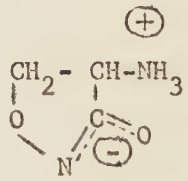
L'acide aspergillique, le nocardamine et la cyclosérine, acides monohydroxamiques cycliques naturels, possèdent des propriétés antibiotiques (3, 8).



acide aspergillique



nocardamine

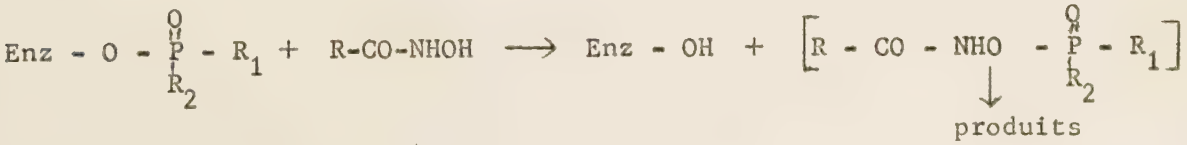


cyclosérine

Les propriétés pharmacodynamiques des acides hydroxamiques font l'objet de nombreuses études récentes (activité antiinflammatoire, antituberculeuse, antimalariale, antileucémique (9), activité antitumorale due à l'inhibition in vivo de la biosynthèse d'acides nucléiques dans le cas de certains acides hydroxamiques aryliques (10).

Mais les effets thérapeutiques les plus étudiés concernent la réactivation de l'acétylcholinestérase et de la chymotrypsine inhibées par des composés organophosphorés tels que le tétraéthylpyrophosphate (TEPP), le cyano N-diméthylphosphoramidate d'éthyle (Tabun), le fluorophosphate de diisopropyle (DFP), le méthylphosphonofluoridate d'isopropyle (Sarin ou GB). Ces inhibiteurs agissent par phosphorylation ou phosphonylation de la fonction alcool d'une sérine :

Les acides hydroxamiques, comme les oximes sont capables de couper rapidement la liaison enzyme-phosphore à pH voisin de la neutralité :



La grande réactivité de ces nucléophiles a été attribuée à la présence d'une paire d'électrons libre portée par un hétéroatome en α de l'atome réagissant ("effet α ") (11). Les recherches systématiques effectuées jusqu'à présent sur les acides hydroxamiques ne portaient que sur leur réactivité vis-à-vis des inhibiteurs organophosphorés de l'acétylcholinestérase et de la chymotrypsine (12-17) et sur la réactivation de ces enzymes inhibés (18, 19). Cependant, quelques études cinétiques ont été consacrées à la réaction de certains acides hydroxamiques avec des esters carboxyliques activés (20-22).

A la suite d'un précédent travail effectué dans le laboratoire du Professeur VILKAS portant sur l'étude de la nucléophilie d'une série d'oximes aromatiques vis-à-vis d'esters activés (23) et ayant pour but de trouver des agents nucléophiles puissants susceptibles de décomposer ces esters au pH physiologique, nous avons entrepris une recherche similaire sur les acides hydroxamiques. Notre travail a porté sur l'étude de la réactivité d'une série d'acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques vis-à-vis des acétates de p-nitrophényle et p-nitrothiophényle. Très rapidement se sont posés des problèmes de mécanismes réactionnels qui nous ont amenés à comparer la réactivité des acides benzohydroxamiques à celle des acides N-méthylbenzohydroxamiques, puis à étudier la réactivité de ces acides en fonction de la nature du groupe partant. Enfin, nous avons étudié l'influence du substrat ($-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-X$, $-O-\overset{O}{\overset{\|}{P}}-X$, $-\overset{O}{\overset{\|}{\underset{O}{\underset{\|}{S}}}}-X$) sur l'importance de "l'effet α " pour les acides benzohydroxamiques.

CHAPITRE I

REACTION DES ACIDES BENZOHYDROXAMIQUES ET CINNAMOHYDROXAMIQUES AVEC LES ACETATES DE p-NITROPHENYLE ET p-NITROTHIOPHENYLE.

Dans le but de trouver des réactifs présentant, à un pH voisin de la neutralité, une nucléophilie très grande vis-à-vis des esters activés et en particulier des thioesters, nous avons étudié la réaction des acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques substitués avec les acétates de p-nitrophényle et p-nitrothiophényle.

$$R\text{-}CO\text{-}NHOH + p\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH_3 \longrightarrow R\text{-}CO\text{-}NHO\text{-}CO\text{-}CH_3 + p\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4\text{-}OH$$

$$R\text{-}CO\text{-}NHOH + p\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4\text{-}S\text{-}CO\text{-}CH_3 \longrightarrow R\text{-}CO\text{-}NHO\text{-}CO\text{-}CH_3 + p\text{-}NO_2\text{-}C_6H_4\text{-}SH$$

avec $R = X\text{-}C_6H_4\text{-}$ et trans $X\text{-}C_6H_4\text{-}CH{=}CH\text{-}$

Ces réactions ont également été étudiées dans le cas des acides dinitro-3,5 benzohydroxamique et trans α-fluorocinnamohydroxamique.

Parmi les acides hydroxamiques sur lesquels notre attention s'est portée, certains n'avaient pas été décrits jusqu'à présent : il s'agit de l'acide dinitro-3,5 benzohydroxamique et des acides cinnamohydroxamiques substitués.

La N,O-diacylhydroxylamine, produit de O-acylation de l'acide hydroxamique qui se forme au cours de la réaction, a été isolée et caractérisée pour chacun des deux esters dans plusieurs cas (pour $R = C_6H_5\text{-}$, $p\text{-}O_2N\text{-}C_6H_4\text{-}$ et trans $C_6H_5\text{-}CH{=}CH\text{-}$).

L'ion p-nitrophénate (ou p-nitrothiophénate) en équilibre avec le p-nitrophénol ou p-nitrothiophénol) dans les conditions expérimentales choisies, est facilement dosé par son absorption dans le visible à 400 nm (ou 414 nm).

1- Résultats.

La réaction a été effectuée à température constante en présence d'un grand excès d'acide hydroxamique, dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), le pH étant maintenu constant par un tampon. En désignant par C_{E_o} la concentration

initiale en ester, par C_{ArO^-} et C_{ArS^-} la concentration en acétate de p-nitrophényle et de p-nitrothiophényle, la concentration en ester C_E au temps t est donnée par la relation :

$$C_E = C_{E_o} - C_{ArO^-} \quad \text{et} \quad C_E = C_{E_o} - C_{ArS^-} \qquad [1]$$

Nous observons une linéarité entre log C_E et t jusqu'à 90 % de la réaction, ce qui indique un pseudo-premier ordre par rapport à l'ester, se traduisant par l'équation de vitesse :

$$v = -\frac{dC_E}{dt} = \frac{dC_{ArO^-}}{dt} = k_{obs}\, C_E \quad \left(\text{et } \frac{dC_{ArS^-}}{dt} = k_{obs}\, C_E\right) \qquad [2]$$

La vitesse de solvolyse de l'ester (k_{solv}), déterminée en l'absence d'acide hydroxamique, est négligeable devant la vitesse de la réaction étudiée ($k_{solv} < 0{,}01\ k_{obs}$).

A un pH donné, la valeur de k_{obs} est proportionnelle à la concentration en acide hydroxamique A_T (cf. Fig. 1 à titre d'exemple). Les valeurs de k_{obs} obtenues à divers pH sont proportionnelles aux concentrations en anion hydroxamate A^- calculées en utilisant la relation [3] et les expressions équivalentes [4] et [5] dans lesquelles K_a est la constante de dissociation apparente de l'acide hydroxamique déterminée dans les conditions des mesures cinétiques (solvant, force ionique), C_{A^-} et C_{AH} sont respectivement les concentrations en anion hydroxamate et acide non dissocié au pH considéré, et $C_{A_T} = C_{A^-} + C_{AH}$ la concentration totale en acide hydroxamique.

$$K_a = \frac{C_{A^-}\ a_{H^+}}{C_{AH}} \qquad [3]$$

$$pK_a = pH + \log \frac{C_{AH}}{C_{A^-}} \qquad [4]$$

$$\frac{C_{A^-}}{C_{A_T}} = \frac{1}{1 + \frac{a_{H^+}}{K_a}} \qquad [5]$$

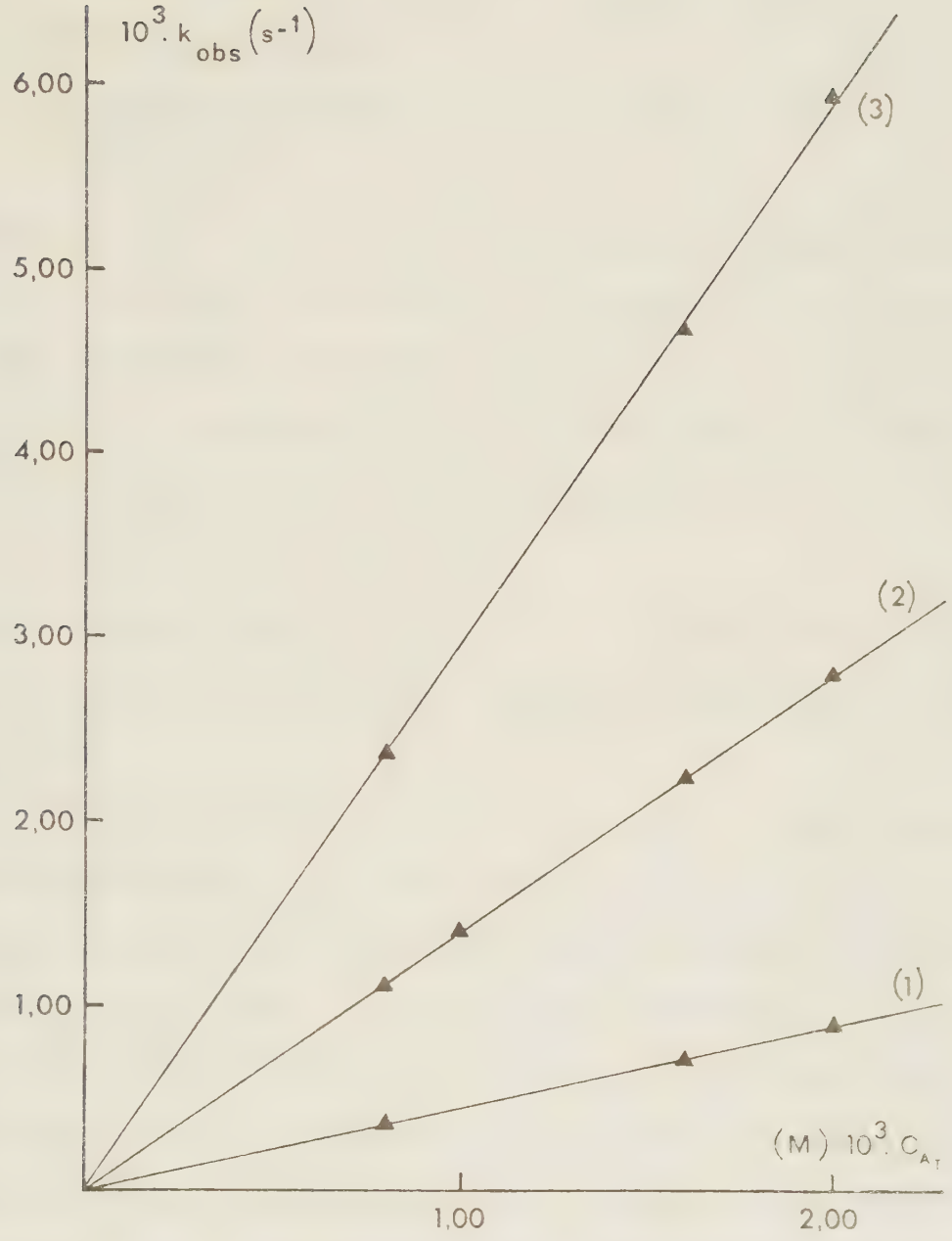


FIGURE 1

Variation de la constante de vitesse observée en fonction de la concentration totale en acide hydroxamique (C_{A_T}) pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08. (1) pH 6,75 ; (2) pH 7,24 ; (3) pH 7,65.

La proportionnalité entre k_{obs} et C_{A^-} apparaît sur le tableau I, dans le cas des acides 5, 8, 9, 10, 11 et 13 pour lesquels une valeur identique de $k_{A^-} = \frac{k_{obs}}{C_{A^-}}$ a été déterminée à deux ou trois valeurs différentes du pH.

Aucune catalyse par le tampon n'a été mise en évidence dans le domaine de concentrations étudié.

L'équation de vitesse est donc la suivante :

$$v = k_{obs}\ C_E = k_{A^-}\ C_{A^-}\ C_E \qquad [6]$$

Cependant, du point de vue de la cinétique formelle, la proportionnalité entre k_{obs} et C_{A^-} ne permet pas d'éliminer la possibilité d'une attaque nucléophile de l'acide hydroxamique non dissocié avec catalyse par les ions hydroxyles car dans le domaine de pH utilisé, C_{A^-} est proportionnelle à la concentration en ion hydroxyle C_{OH^-}. L'équation [6] deviendrait alors :

$$v = k_{A^-}\ \frac{K_a}{K_e}\ C_{AH}\ C_{OH^-}\ C_E \qquad [7]$$

K_e étant le produit ionique de l'eau. Mais ce mécanisme implique un transfert lent de proton entre l'ion hydroxyle et l'acide hydroxamique, ce qui est peu vraisemblable.

Les résultats de la détermination des pK_a des acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques et des constantes de vitesse pour la réaction de ces acides avec l'acétate de p-nitrophényle sont consignés dans le tableau I, ceux concernant la réaction avec l'acétate de p-nitrothiophényle dans le tableau II. Ces tableaux contiennent également les résultats obtenus pour l'acide acétohydroxamique dont la constante de vitesse pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle dans l'eau est connue (24) : les mesures effectuées dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v permettent d'avoir une indication sur l'influence de l'addition d'une faible quantité de co-solvant indispensable à la dissolution de certains acides hydroxamiques.

TABLEAU I

pK_a apparent des acides acétohydroxamique , benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques et constantes de vitesse pour leur réaction avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C, $\mu = 0,08$, dans un mélange éthanol-eau (12% v/v) pour une concentration totale en acide 2.10^{-3} M.

N°	Substituant	pK_a (**) $\pm 0,02$	pK_a Litt.	pH	$C_{A^-}.10^5$ (M)	$k_{obs}.10^3$ (s^{-1})	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	log k_{A^-} $\pm 0,02$
				Acide acétohydroxamique				
1		9,48	(a)	7,24	1,15	$1,0_8$	93(j)	$1,9_7$
				Série benzohydroxamique				
2	p-NH_2	9,38	(b)	7,24	1,45	$1,3_0$	89	$1,9_5$
3	m-CH_3	9,06		7,24	3,05	$1,7_5$	57	$1,7_5$
4	p-CH_3O	9,05	(c,d)	7,24	3,06	$1,4_4$	60	$1,7_8$
5	$-H$	8,84	(e)	6,75	1,59	$0,5_8$	36,7	$1,5_5$
	–			7,24	4,94	$1,8_3$	37	$1,5_7$
	–			7,65	6,10(*)	$2,2_6$(*)	36,3	$1,5_6$
6	m-Cl	8,67		7,24	7,10	$2,4_0$	34	$1,5_3$
7	m-Br	8,62		7,24	8,05	$2,7_0$	33	$1,5_2$
8	p-Cl	8,60	(f)	7,24	8,36	$1,8_3$	22	$1,3_4$
	–			7,65	10,2(*)	$2,2_1$(*)	22,5	$1,3_4$
9	p-NO_2	8,03	(g,h)	7,24	28,0	$2,6_7$	9,6	$0,9_8$
	–			7,65	29,6(*)	$2,8_8$(*)	9,7	$0,9_9$
10	o-OH	7,79	(i)	7,24	44,0	$2,9_4$	6,7	$0,8_2$
	–			7,65	41,0(*)	$2,6_7$(*)	6,5	$0,8_1$
11	di-NO_2-3,5	7,69		7,24	26,2(*)	$1,4_3$(*)	5,4	$0,7_3$
	–			7,65	47,7(*)	$2,4_6$(*)	5,3	$0,7_2$
				Série cinnamohydroxamique				
12	p-CH_3O	8,85		7,24	4,85	$2,7_5$	57	$1,7_5$
13	$-H$	8,74		6,75	2,00	$0,8_8$	44	$1,6_4$
	–			7,24	6,20	$2,7_9$	45	$1,6_5$
	–			7,65	14,6	$5,9_6$	44,5	$1,6_1$
14	p-Cl	8,49		7,24	10,7	$3,4_8$	32,5	$1,5_1$
15	m-Br	8,26		7,24	17,5	$2,8_3$	22,5	$1,3_5$
16	o-NO_2	8,20		7,24	19,8	$3,8_0$	19,2	$1,2_8$
17	p-NO_2	7,97		7,24	31,7	$4,2_4$	13,4	$1,1_3$
18	α-F	7,92		7,24	34,8	$4,0_8$	11,7	$1,0_7$

(*) Concentration totale en acide hydroxamique 10^{-3} M.

(**) pK_a déterminés dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), sans correction d'activité, à force ionique $\mu = 0,08$ (KCl), à 25°C.

(a) 9,37 (24) ; (b) 9,32 (13) ; (c) 9,00 (25) ; (d) 9,03 (13) ; (e) 8,80 (14) ; (f) 8,62 (25) ; (g) 8,01 (13) ; (h) 8,35 (25) ; (i) 7,8 (15) ; (j) k = 7000 $M^{-1}.mn^{-1}$ (soit 117 $M^{-1}.s^{-1}$) dans l'eau (24).

TABLEAU II

pKa apparent des acides acétohydroxamique , benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques et constantes de vitesse pour leur réaction avec l'acétate de p-nitrothiophényle à 25°C, pH = 7,24, μ = 0,08, dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v) pour une concentration totale en acide 2.10^{-3} M.

N°	Substituant	pK_a (**) $\pm^a$ 0,02	10^5 C_A^- (M)	10^3 k_{obs} (s^{-1})	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	log k_{A^-} $\pm$0,02
			Acide acétohydroxamique			
1		9,48	1,15	4	350	$2,5_4$
			Série benzohydroxamique			
2	p-NH_2	9,38	1,45	$5,3_5$	370	$2,5_7$
3	m-CH_3	9,06	3,05	$7,7_5$	256	$2,4_1$
4	p-CH_3O	9,05	3,06	$6,6_5$	284	$2,4_5$
5	H	8,84	4,94	7,60	153	$2,1_8$
6	m-Cl	8,67	7,10	$11,_1$	156	$2,1_9$
7	m-Br	8,62	8,05	$12,_5$	155	$2,1_9$
8	p-Cl	8,60	8,36	$7,6_5$	92	$1,9_6$
9	p-NO_2	8,03	28,0	14	48	$1,6_8$
10	o-OH	7,79	44,0	$12,_6$	29	$1,4_6$
11	di-NO_2-3,5	7,69	26,2(*)	$6,_2$(*)	24	$1,3_8$
			Série cinnamohydroxamique			
12	p-CH_3O	8,85	4,85	14	288	$2,4_6$
13	H	8,74	6,20	15	238	$2,3_8$
14	p-Cl	8,49	10,7	15	142	$2,1_6$
15	m-Br	8,26	17,5	$19,_6$	112	2,05
16	o-NO_2	8,20	19,8	$19,_4$	98	$1,9_9$
17	p-NO_2	7,97	31,7	22	70	$1,8_4$
18	α-F	7,92	34,8	$20,_7$	59	$1,7_7$

(*) Concentration totale en acide hydroxamique 10^{-3} M.

(**) pK_a déterminés dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), sans correction d'activité, à force ionique μ = 0,08 (KCl) à 25°C.

2- Influence de la basicité de l'anion sur sa nucléophilie.

a) Corrélations de type Brönsted.

Nous voyons (tableaux I et II et Fig. 2) que vis-à-vis d'un ester donné, la réactivité de l'anion (k_{A^-}) augmente avec sa basicité. Sur la Fig.2 nous avons porté les valeurs de log k_{A^-} en fonction du pK_a des acides hydroxamiques. Nous observons que les points représentatifs se placent sur quatre droites sensiblement parallèles : deux droites (1 et 1' puis 2 et 2') pour chacun des deux esters étudiés. Vis-à-vis d'un ester donné, nous pouvons donc distinguer deux familles de nucléophiles : la série cinnamohydroxamique qui est la plus réactive et la série benzohydroxamique dans laquelle les acides méta substitués se placent légèrement au-dessus de la droite correspondant aux acides para substitués.

La relation linéaire entre log k_{A^-} et pK_a montre qu'il existe un parallélisme dans une famille donnée (c'est-à-dire pour des nucléophiles de structure comparable pour lesquels l'environnement stérique et électronique de l'atome qui réagit diffère peu) entre la vitesse à laquelle le nucléophile attaque un atome électrophile et l'affinité de ce nucléophile pour le proton, c'est-à-dire sa basicité. BRUICE et LAPINSKI (26) ont montré que la corrélation a une expression mathématique analogue à celle proposée par BRONSTED et PEDERSEN pour interpréter la catalyse acide-base (27, 28). Nous pouvons écrire cette relation sous les formes suivants :

$$k_{A^-} = G \left(\frac{1}{K_a}\right)^{\beta_N} \qquad [8]$$

et

$$\log k_{A^-} = \log G + \beta_N pK_a \qquad [9]$$

$$\log k_{A^-} = A + \beta_N \, pK_a \qquad [10]$$

$\frac{1}{K_a}$ est proportionnel à la basicité du nucléophile ; G et β_N sont deux constantes caractéristiques d'une réaction donnée dans des conditions bien définies

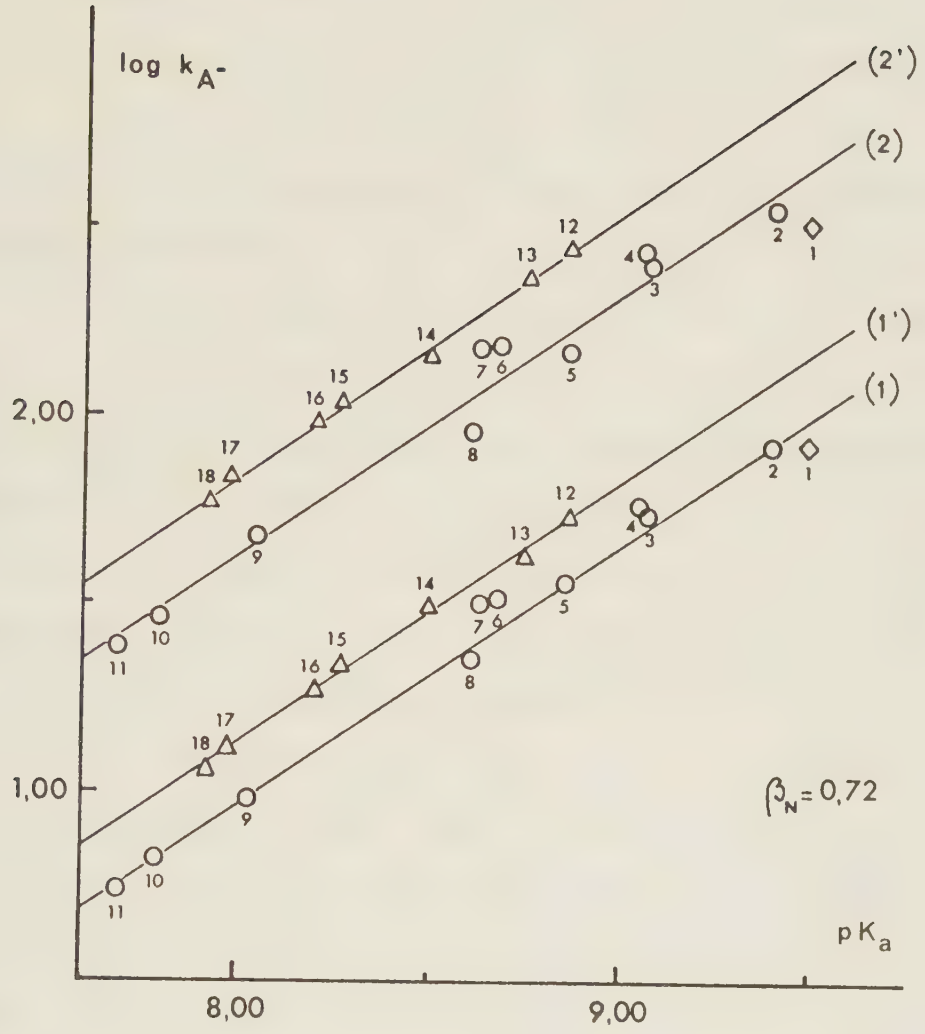


FIGURE 2

Corrélation entre le logarithme de la constante de vitesse rapportée à l'anion hydroxamate (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) et le pK_a de l'acide correspondant, déterminés dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08.

◇ anion acétohydroxamate

O anions benzohydroxamate

Δ anions cinnamohydroxamate.

(1) et (1') réaction avec l'acétate de p-nitrophényle.

(2) et (2') réaction avec l'acétate de p-nitrothiophényle.

de température, solvant, A = log G mesurant la réactivité de la famille et β_N la sensibilité de la réaction aux variations de basicité du nucléophile. Les équations des droites obtenues sont :

$$\log k_{A^-} = -4,93 + 0,74\ pK_a \quad (r=0,9932)\ \text{(droite 1)}$$
$$\log k_{A^-} = -4,49 + 0,70\ pK_a \quad (r=0,9974)\ \text{(droite 1')}$$
$$\log k_{A^-} = -4,14 + 0,72\ pK_a \quad (r=0,9867)\ \text{(droite 2)} \qquad [11]$$
$$\log k_{A^-} = -3,88 + 0,72\ pK_a \quad (r=0,9971)\ \text{(droite 2')}$$

La série cinnamohydroxamique se distingue de la série benzohydroxamique par un meilleur alignement des points correspondant aux dérivés p-CH_3O (acides 12 et 4) et m-Br (acide 15 et 7), et par une valeur plus élevée de la constante A, -4,49 et -4,93 pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle, -3,88 et -4,14 pour la réaction avec l'acétate de p-nitrothiophényle, ce qui correspond à des constantes de vitesse environ 2 fois plus élevées. La réactivité accrue des acides cinnamohydroxamiques par rapport aux acides benzohydroxamiques de même pK_a mérite d'être signalée, bien que nous n'ayons pas d'interprétation à donner de ce phénomène.

Quant à la valeur de la pente β_N de la corrélation de Brönsted en fonction du nucléophile, elle semble peu influencée par la nature de l'ester d'acide carboxylique : les mesures effectuées sur les acétates de p-nitrophényle et p-nitrothiophényle donnent la même pente $\beta_N = 0,72 \pm 0,02$. KWART et OMURA (21) ont obtenu des valeurs très voisines pour la réaction des anions benzohydroxamate substitués avec le benzoate ($\beta = 0,67$) et le p-nitrobenzoate ($\beta = 0,70$) de p-nitrophényle, dans un mélange dioxanne-eau (50 : 50) à 25°C. Mais le solvant n'étant pas le même, aucune comparaison précise n'est possible. Nous verrons dans le chapitre III que β_N dépend peu de la nature de l'ester pour la réaction d'acides hydroxamiques avec des acétates de phényle substitués.

b) Signification de β_N.

HUDSON (29) a montré que la pente de la corrélation entre le logarithme de la constante de vitesse pour la réaction de nucléophiles avec un substrat et le pK_a du nucléophile est reliée au degré de transfert de charge entre le nucléophile et le substrat ayant eu lieu dans l'état de transition ; β est donc souvent interprété comme une mesure du degré d'avancement de la réaction (degré de formation de liaison covalente) dans l'état de transition (30, 31a, 32). Cette interprétation repose sur des hypothèses énoncées par LEFFLER (33) :

- La variation de l'énergie libre de l'état de transition (provoquée par l'introduction d'un substituant ou une modification de solvant par exemple) est intermédiaire entre la variation de l'énergie libre des réactifs et la variation de l'énergie libre des produits.

- On peut décrire la variation de l'énergie libre d'activation ($F^{\neq}$) par une combinaison linéaire des variations des énergies libres des réactifs (F^r) et des produits (F^p).

- Plus l'état de transition ressemble aux produits, moins il ressemble aux réactifs.

Ces hypothèses se traduisent par la relation :

$$\delta F^{\neq} = a\ \delta F^p + (1 - a)\ \delta F^r \quad \text{avec} \quad 0 \leqslant a \leqslant 1 \qquad [12]$$

Expérimentalement, on atteint l'énergie libre d'activation $\Delta F^{\neq} = F^{\neq} - F^r$ et l'énergie libre de la réaction $\Delta F = F^p - F^r$. L'équation [12] exprimée en fonction de ces paramètres s'écrit :

$$\delta \Delta F^{\neq} = a \delta \Delta F \qquad [13]$$

a est le degré de ressemblance de l'état de transition avec les produits. Pour un système équilibré réactifs $\rightleftharpoons$ produits, la constante de vitesse (k) et

la constante d'équilibre (K) s'écrivent :

$$k = \frac{k\,T}{h}\; e^{-\frac{\Delta F^{\neq}}{RT}} \quad \text{et} \quad K = e^{-\frac{\Delta F}{RT}}$$

k constante de Boltzmann
h constante de Planck

Pour deux réactions 1 et 2 qui ne diffèrent que par une petite modification dans la structure des réactifs, on peut écrire :

$$\log k_2 - \log k_1 = a\,(\log K_2 - \log K_1) \qquad [14]$$

Si la réaction comporte plusieurs étapes, l'interprétation de a ne reste généralement valable qu'à condition d'appliquer la relation [14] à l'étape limitante (34).

Dans une corrélation de Brönsted pour une réaction de catalyse générale basique, on compare la vitesse de transfert partiel d'un proton à la constante d'équilibre de transfert total d'un proton. Dans ce cas, la pente $a \equiv \beta$ de la droite a le plus souvent une valeur comprise entre 0 et 1 (35).

Dans le cas du transfert d'un groupement acétyle, on compare la vitesse de transfert du groupement acétyle à la constante d'équilibre de transfert d'un proton. GERSTEIN et JENCKS (36) ont montré par l'étude des équilibres :

$$AcImH^+ + {}^-O\text{-}C_6H_4\text{-}X \underset{}{\overset{K_{acyle}}{\rightleftharpoons}} AcO\text{-}C_6H_4\text{-}X + ImH^+ \quad (Im^+ = \text{imidazole})$$

$$H^+ + {}^-O\text{-}C_6H_4\text{-}X \overset{K_{H^+}}{\rightleftharpoons} HO\text{-}C_6H_4\text{-}X$$

que la réaction de transfert d'un groupement acétyle est 1,7 fois plus sensible aux effets des substituants que la réaction de transfert d'un proton. Cette valeur dépend très peu du substrat (37). Donc, pour une réaction de transfert d'un groupement acétyle, la pente $a \equiv \beta_N$ de la corrélation de type Brönsted a pour valeur maximale $\beta_{max} = 1{,}7$ et le rapport β_N / β_{max} représente le degré d'avancement de la réaction dans l'état de transition (degré de ressemblance de l'état de transition avec les produits).

MARCUS (38, 39) a établi une relation théorique entre les constantes de vitesse, les barrières de potentiel et les pentes de Brönsted (pour le

transfert d'un proton). Cette relation permet d'identifier la pente de Brönsted au paramètre de degré de réaction dans l'état de transition ($n^{\neq}$).

3- Corrélations de HAMMETT.

La corrélation de Hammett (40), autre relation d'énergie libre, permet de relier la constante de vitesse (k) ou la constante d'équilibre (K) d'une réaction à la structure d'un réactif :

$$\log \frac{k_x}{k_o} = \rho \sigma_x \qquad [15]$$

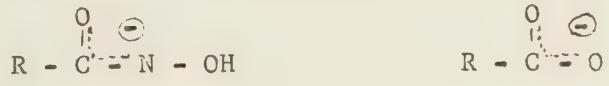
ou

$$\log \frac{K_x}{K_o} = \rho \sigma_x \qquad [16]$$

La relation [16] est vérifiée pour les constantes de dissociation des acides benzohydroxamiques (Fig. 3a) et cinnamohydroxamiques (Fig. 4a). Les valeurs de σ sont celles données par JAFFE (41).

Pour les acides benzohydroxamiques, les acides para substitués ($\rho = -0,94$) se placent sur une droite parallèle à celle des acides méta substitués ($\rho = -0,92$). Cette impossibilité de corréler les acides benzohydroxamiques para et méta substitués a déjà été observée par EXNER pour le substituant Cl- dans une corrélation pK_a-σ les pK_a étant déterminés dans 80 % de méthyl cellosolve (methoxy-2 éthanol) (42). Cette déviation pour les substituants en position méta n'existe pas pour les acides benzothiohydroxamiques ($\rho = -0,98$) (43).

La valeur $\rho = -0,92$ (soit $\rho = 0,92$ pour la corrélation log K_a-σ) proche de 1 indique que les effets des substituants sur la dissociation des acides benzohydroxamiques et benzoïques sont comparables ; ce résultat suggère que la structure des anions est similaire (42, 43) :



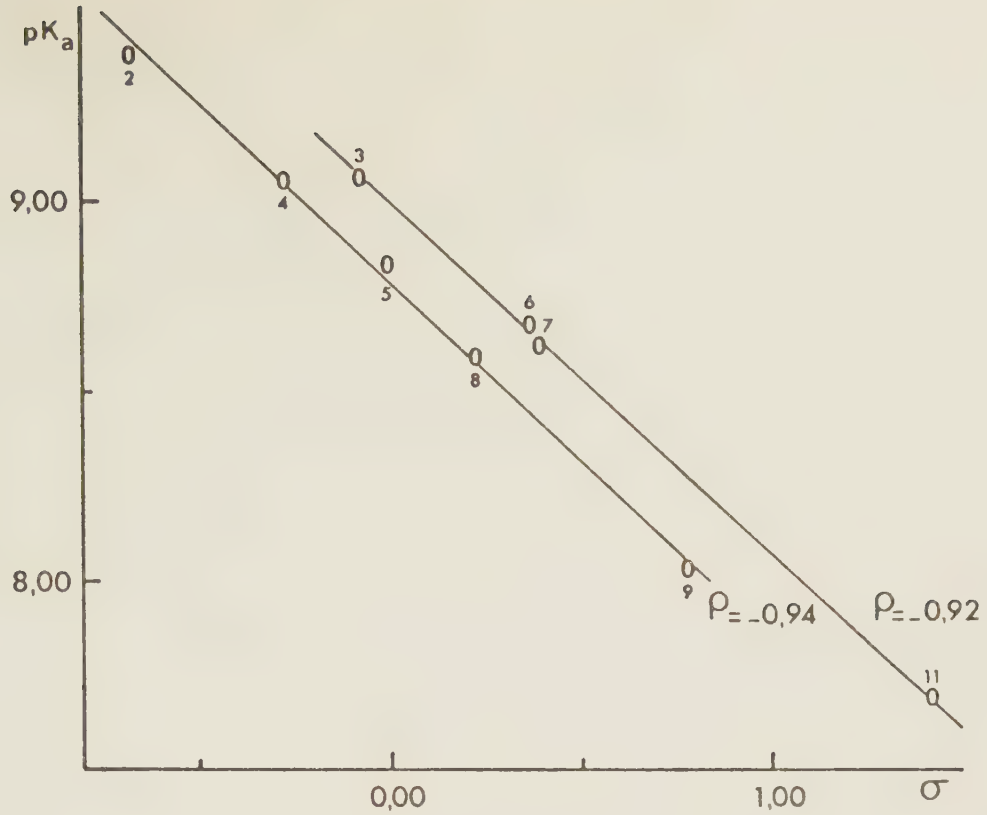


FIGURE 3a

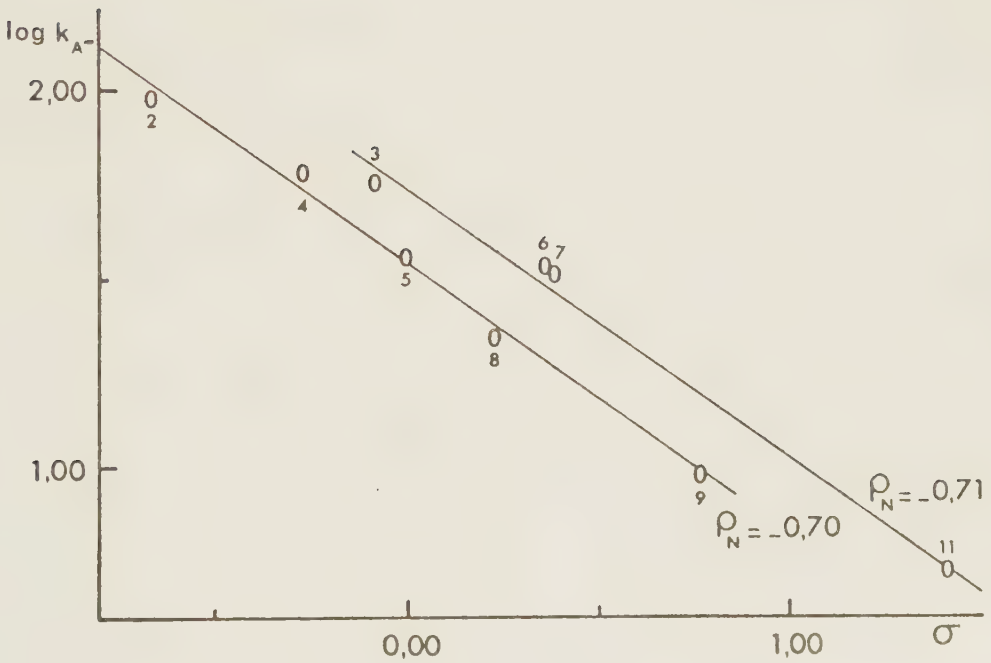


FIGURE 3b

FIGURE 3

Corrélations de Hammett pour les acides benzohydroxamiques établies dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08.

2 p-NH_2 ; 3 m-CH_3 ; 4 p-CH_3O ; 5 H ; 6 m-Cl ; 7 m-Br ; 8 p-Cl ; 9 p-NO_2 ; 11 di-NO_2-3,5.

3a : Corrélation pour les pK_a.

3b : Corrélation pour les constantes de vitesse (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) de la réaction des anions benzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle.

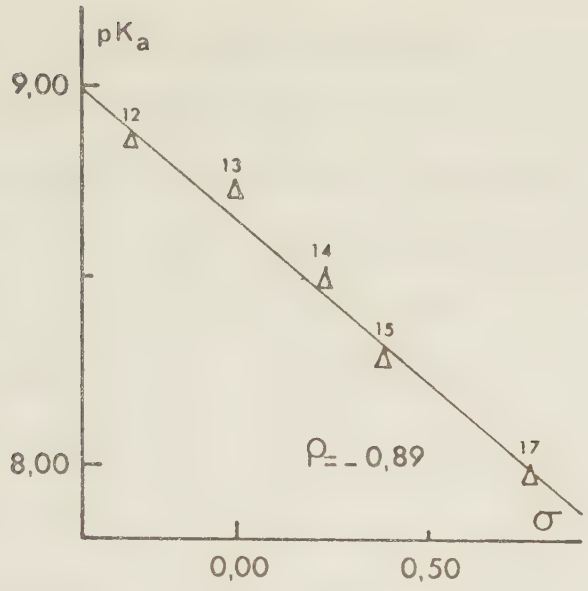


FIGURE 4a

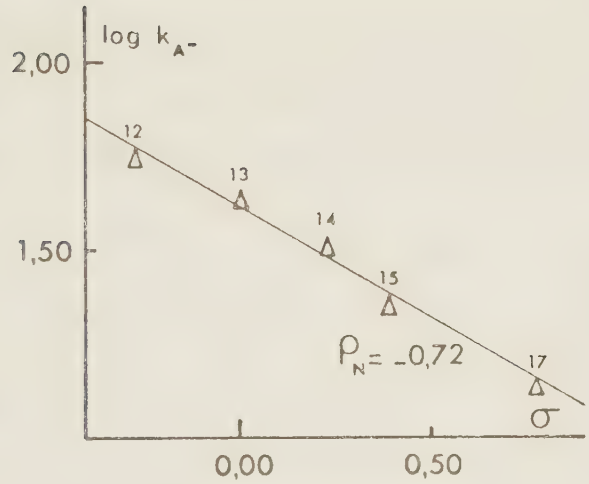


FIGURE 4b

FIGURE 4

Corrélations de Hammett pour les acides cinnamohydroxamiques établies dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08.

12 p-CH_3O ; 13 H ; 14 p-Cl ; 15 m-Br ; 17 p-NO_2.

4a : Corrélation pour les pK_a.

4b : Corrélation pour les constantes de vitesse (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) de la réaction des anions cinnamohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle.

Pour les acides cinnamohydroxamiques, les acides para et méta substitués se placent sur la même droite. La valeur $\rho = -0,89$ indique que les effets se transmettent facilement dans le système conjugué.

Puisque les acides hydroxamiques vérifient les relations :

$$\log k_{A^-} = \beta_N \, pK_a + \text{constante}$$

$$pK_a = \rho\sigma^- + \text{constante}$$

la relation : $\log k_{A^-} = \rho_N \sigma^- + \text{constante}$ [17]

doit être vérifiée avec $\frac{\rho_N}{\rho} = \beta_N$. [18]

Sur les Fig. 3b et 4b, nous avons porté le logarithme de la constante de vitesse en fonction de σ^- pour la réaction des acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques avec l'acétate de p-nitrophényle. La pente des droites obtenues pour les acides benzohydroxamiques méta-substitués, para-substitués et cinnamohydroxamiques méta ou para substitués est $\rho_N = -0,70$.

Cette valeur est caractéristique de la réaction à 25°C seulement car ρ dépend de la température. En effet, par définition (44) :

$$\log \frac{k_x}{k_o} = \rho\sigma^-_x = \frac{1}{2,3\ RT} \left(\Delta G^{\neq}_o - \Delta G^{\neq}_x\right) \qquad [19]$$

soit $$\rho = -\frac{1}{2,3\ RT} \frac{\delta \Delta G^{\neq}}{\delta \sigma^-} = -\frac{1}{2,3\ RT} \left(\frac{\delta \Delta H^{\neq}}{\delta \sigma^-} - T \frac{\delta \Delta S^{\neq}}{\delta \sigma^-}\right) \qquad [20]$$

A une température donnée T, si ρ est une constante, $\frac{\delta \Delta G^{\neq}}{\delta \sigma^-}$ = constante, donc $\Delta G^{\neq}$ est une fonction linéaire de σ^-. Pour qu'une relation de Hammett existe, il faut, d'après l'équation [20] que l'une des trois équations suivantes soit vérifiée :

a) $\frac{\delta \Delta S^{\neq}}{\delta \sigma^-} = 0$ famille isoentropique

b) $\frac{\delta \Delta H^{\neq}}{\delta \sigma^-} = 0$ famille isoenthalpique

c) $\frac{\delta \Delta H^{\neq}}{\delta \sigma^-} = \beta \frac{\delta \Delta S^{\neq}}{\delta \sigma^-}$ famille isocinétique (45). Cette relation entraîne :

$$\rho = \frac{1}{2,3\ R} \left(\frac{1}{\beta} - \frac{1}{T}\right) \frac{\delta \Delta H^{\neq}}{\delta \sigma} \qquad [21]$$

et $$\delta \Delta G^{\neq} = (\beta - T)\, \delta \Delta S^{\neq} \qquad [22]$$

Si $T = \beta$ toutes les réactions se font à la même vitesse dans cette famille : β est la température isocinétique. L'équation [21] conduit à :

$$\frac{\rho T_1}{\rho T_2} = \frac{1 - \beta/T_1}{1 - \beta/T_2} \qquad [23]$$

Avant d'interpréter le paramètre ρ , il est indispensable de savoir à quelle classe appartient la série de réactions considérée : famille isoentropique, isoenthalpique ou famille suivant une relation isocinétique. Il est dans ce cas souhaitable de connaître approximativement la température isocinétique, surtout si la valeur de ρ est faible, les effets des substituants pouvant être inversés par une faible variation de température comme le montrent les équations [21] et [23].

4- Influence de la température.

Les constantes de vitesse de deuxième ordre (k_{A^-}) ont été déterminées à cinq températures comprises entre 5° et 45°C, pour la réaction des acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques para substitués (X = CH_3O, H, Cl, NO_2) avec l'acétate de p-nitrophényle. Les résultats sont consignés dans le tableau III.

Nous avons porté sur les figures 5a et 5b le logarithme des constantes de vitesse ($\log k_{A^-}$) en fonction de l'inverse de la température absolue pour les acides cinnamohydroxamiques et benzohydroxamiques respectivement (courbes A : p-CH_3O ; courbes B : acides non substitués ; courbes C : p-Cl ; courbes D : p-NO_2). La relation d'Arrhénius est vérifiée avec une précision satisfaisante dans l'intervalle de température considéré . Les valeurs des

TABLEAU III

pKa apparent des acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques et logarithme des constantes de vitesse (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) pour la réaction de leurs anions avec l'acétate de p-nitrophényle, déterminés à différentes températures, μ = 0,08 dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v).

N°	Substituant	5°C		15°C		35°C		45°C	
		pK_a ± 0,02	log k_{A^-} ± 0,03	pK_a ± 0,02	log k_{A^-} ±0,03	pK_a ± 0,02	log k_{A^-} ±0,03	pK_a ± 0,02	log k_{A^-} ±0,03
	Acides benzohydroxamiques								
4	p-CH_3O	9,51	$1,3_1$	9,26	$1,5_0$	8,89	$1,8_8$	8,72	$2,0_3$
5	H	9,27	$1,1_3$	9,06	$1,3_6$	8,74	$1,7_8$	8,60	$1,9_2$
8	p-Cl	9,07	$0,9_9$	8,89	$1,2_5$	8,55	$1,6_4$	8,43	$1,8_0$
9	p-NO_2	8,47	$0,5_4$	8,28	$0,8_1$	7,96	$1,2_5$	7,84	$1,4_0$
	Acides cinnamohydroxamiques								
12	p-CH_3O·	9,14	$1,3_4$	8,96	$1,5_6$	8,70	$1,9_6$	8,60	$2,0_8$
13	H	9,02	$1,2_1$	8,91	$1,4_9$	8,66	$1,9_0$	8,57	$2,0_5$
14	p-Cl	8,89	$1,1_2$	8,78	$1,4_6$	8,64	$1,8_2$	8,47	$2,0_0$
17	p-NO_2	8,49	$0,8_3$	8,35	$1,1_2$	8,05	$1,5_0$	7,94	$1,6_3$

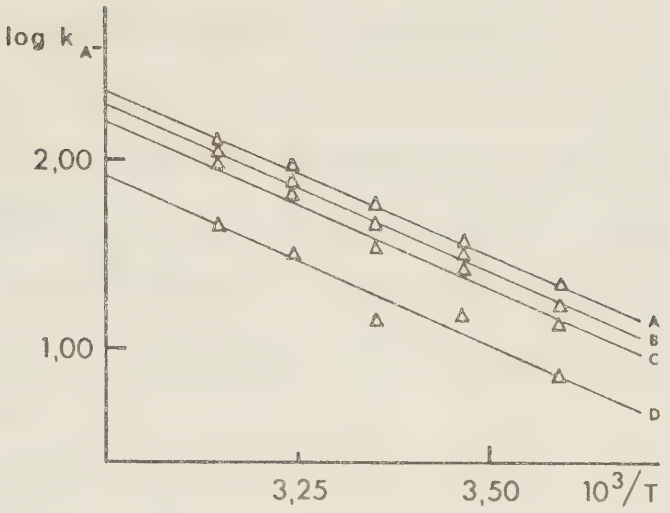


FIGURE 5a

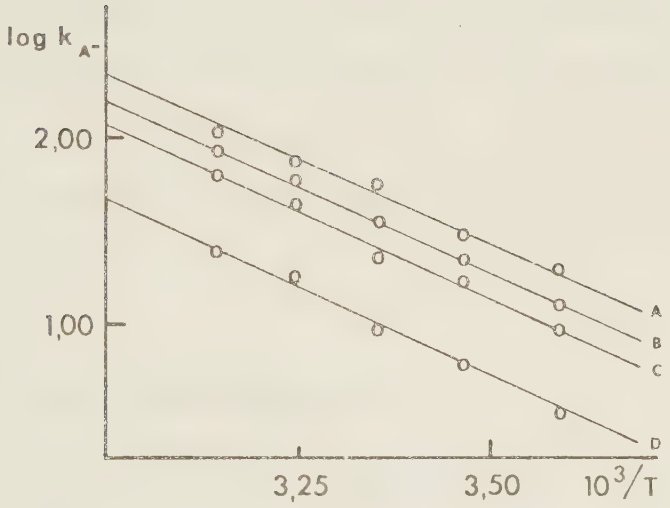


FIGURE 5b

FIGURE 5

Variation du logarithme de la constante de vitesse rapportée à l'anion hydroxamate (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) en fonction de l'inverse de la température pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), μ = 0,08.

5a : anions cinnamohydroxamate A p-CH_3O ; B H ; C p-Cl ; D p-NO_2.

5b : anions benzohydroxamate A p-CH_3O ; B H ; C p-Cl ; D p-NO_2.

enthalpies, entropies et enthalpies libres d'activation, déterminées de façon classique (46) (voir partie expérimentale) sont rassemblées dans le tableau IV. Ces paramètres d'activation sont similaires pour les deux familles étudiées. L'enthalpie d'activation est faible pour une famille donnée, elle augmente légèrement lorsque la basicité du nucléophile diminue, l'entropie d'activation étant constante aux erreurs expérimentales près. Cependant les variations d'enthalpie d'activation sont trop faibles pour que nous puissions affirmer que les acides cinnamohydroxamiques et benzohydroxamiques constituent des familles isoentropiques.

Les corrélations de Brönsted établies à différentes températures pour la réaction des anions cinnamohydroxamate (courbe 1) et benzohydroxamate (courbe 2) avec l'acétate de p-nitrophényle sont représentées sur la Fig. 6 ; les corrélations de Hammett pour les anions benzohydroxamate sont données sur la Fig. 7. Nous voyons que les paramètres β_N , ρ_N et ρ de ces corrélations sont peu sensibles aux variations de température dans l'intervalle étudié (Fig. 8 et 9).

5- Efficacité des acides hydroxamiques.

La constante de vitesse observée est d'après l'équation [6] proportionnelle à k_{A^-} et à la concentration en anion hydroxamate C_{A^-}. A un pH donné, la concentration de l'anion C_{A^-} est d'autant plus faible que le pK_a de l'acide hydroxamique utilisé est plus élevé*. Par contre sa nucléophilie , mesurée par k_{A^-}, augmente avec le pK_a (équation [11]). Les deux effets jouent donc en sens inverse et leur résultante se traduit par l'existence d'un pK_a optimal auquel

---

* Ceci est vrai à condition que le pH choisi ne soit pas nettement supérieur au pK_a ($pH - pK_a < 1,5$), C_{A^-} devenant alors indépendant du pH et égal à C_{A_T}.

TABLEAU IV

Paramètres d'activation pour la réaction des anions cinnamohydroxamate et benzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v, μ = 0,08.

X	$X-C_6H_4-CH=CH-CO-NHOH$			$X-C_6H_4-CO-NHOH$		
	$\Delta H^{\neq} \pm 0,5$ (Kcal.mole^{-1})	$\Delta S^{\neq} \pm 2$ (u.e.)	$\Delta G^{\neq}$ (Kcal.mole^{-1})	$\Delta H^{\neq} \pm 0,5$ (Kcal.mole^{-1})	$\Delta S^{\neq} \pm 2$ (u.e.)	$\Delta G^{\neq}$ (Kcal.mole^{-1})
CH_3O	7,1	-27	15,1	6,8	-28	15,0
H	7,9	-25	15,2	7,5	-26	15,3
Cl	8,0	-25	15,4	7,6	-27	15,6
NO_2	7,7	-28	15,9	8,2	-27	16,1

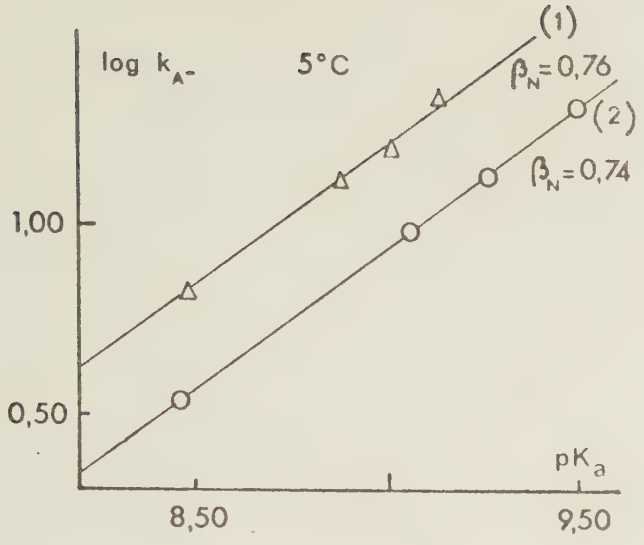


FIGURE 6a

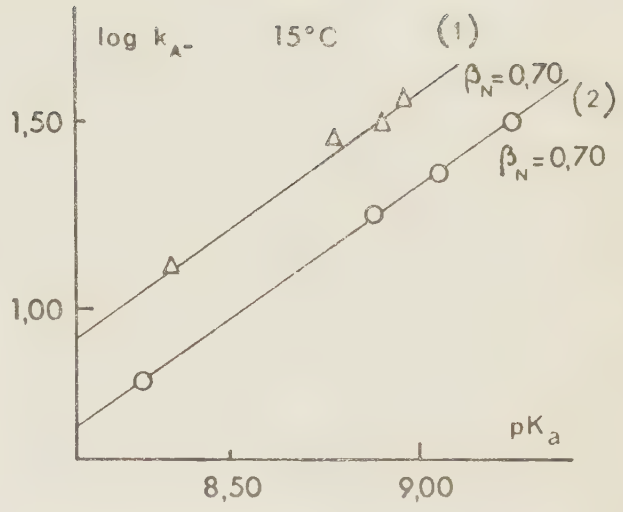


FIGURE 6b

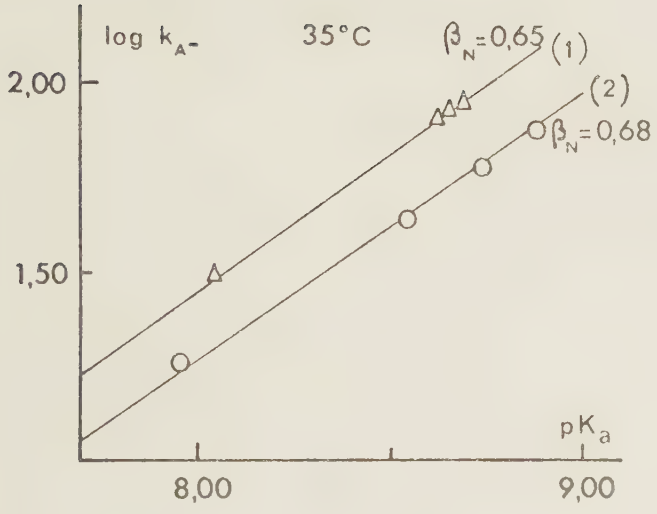


FIGURE 6c

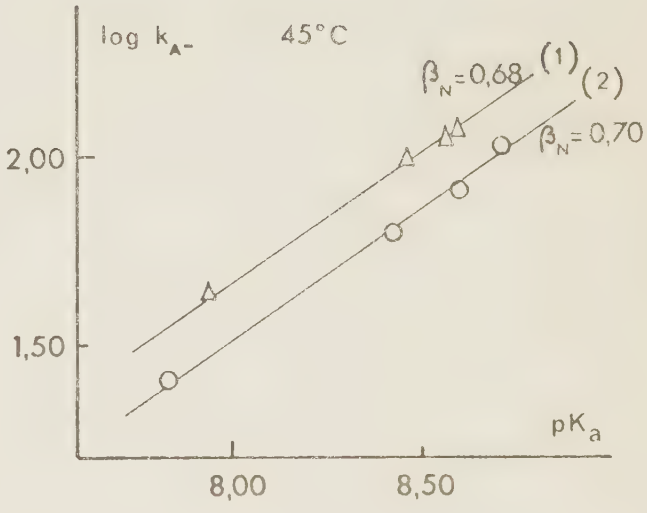


FIGURE 6d

FIGURE 6

Corrélations entre le logarithme de la constante de vitesse rapportée à l'anion hydroxamate (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) pour sa réaction avec l'acétate de p-nitrophényle et le pK_a de l'acide correspondant, déterminés dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), μ = 0,08.

(1) anions cinnamohydroxamate

(2) anions benzohydroxamate.

6a 5°C ; 6b 15°C ; 6c 35°C ; 6d 45°C.

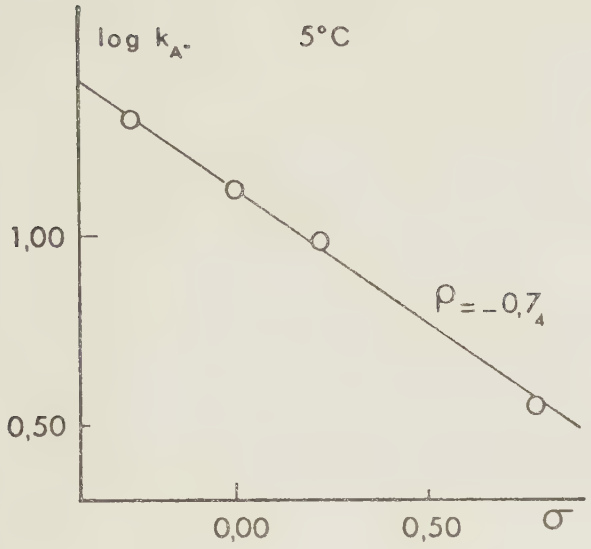


FIGURE 7a

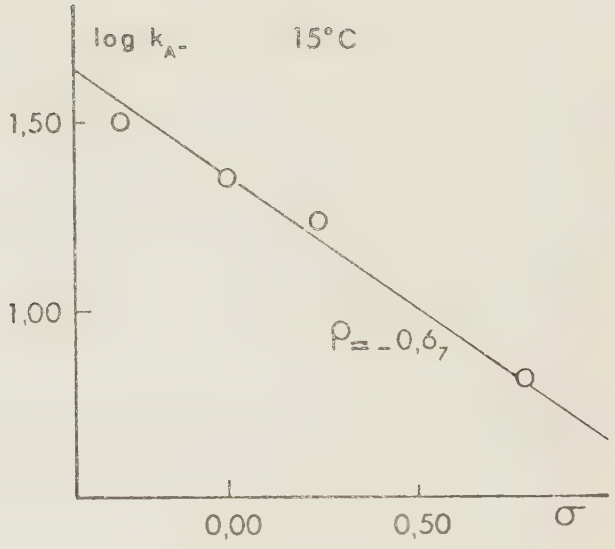


FIGURE 7b

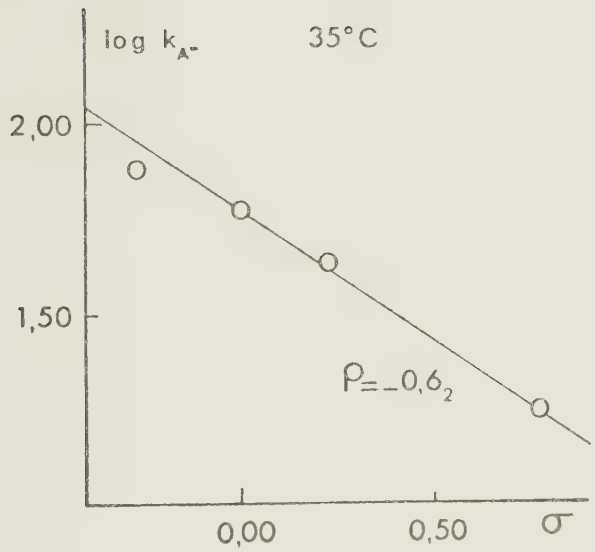


FIGURE 7c

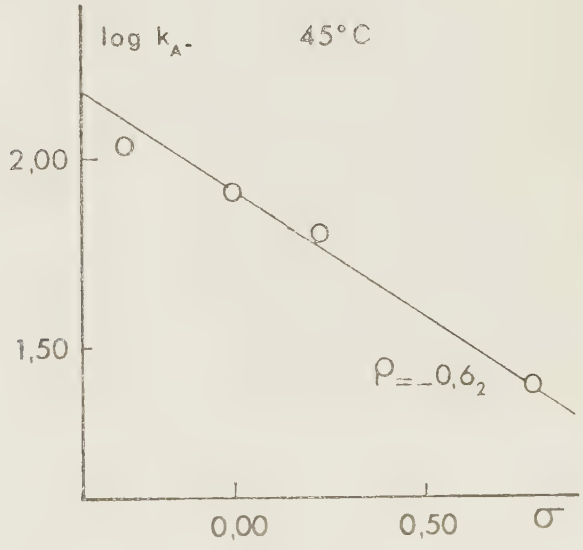


FIGURE 7d

FIGURE 7

Corrélations de Hammett pour les constantes de vitesse (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) de la réaction des anions benzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), $\mu = 0,08$.

7a 5°C ; 7b 15°C ; 7c 35°C ; 7d 45°C.

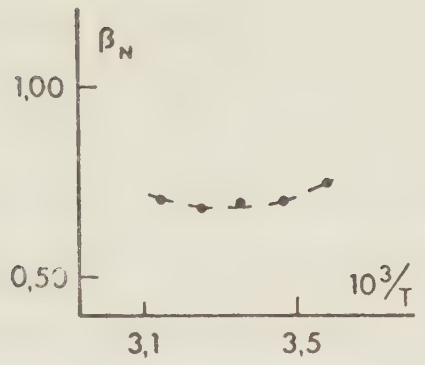


FIGURE 8

Variation de β_N en fonction de l'inverse de la température, pour la réaction des anions benzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle.

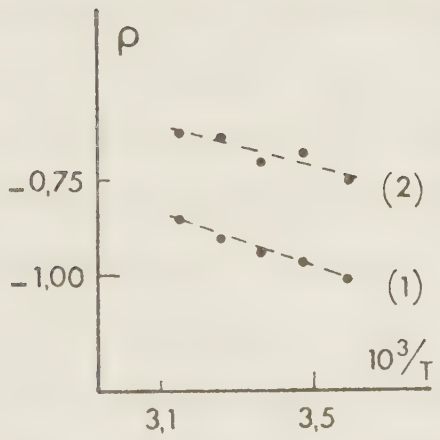


FIGURE 9

Variation de ρ de Hammett en fonction de l'inverse de la température, pour les anions benzohydroxamate :

(1) Corrélations pour les pK_a

(2) Corrélations pour les constantes de vitesse des réactions avec l'acétate de p-nitrophényle.

la vitesse observée est maximale. On peut le calculer à partir des équations [6], [7] et [8]. On trouve (16) :

$$pK_{a(opt)} = pH + \log \frac{\beta}{1 - \beta} \qquad [24]$$

Pour $\beta = 0,72$ $\qquad pK_{a(opt)} = pH + 0,42 \qquad [25]$

Sur la Fig. 10, nous avons porté les constantes de vitesse observées pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle en fonction du pK_a de l'acide hydroxamique pour une concentration totale en acide 2.10^{-3} M et aux pH de 7,24 et 7,65. Nous constatons effectivement un maximum de k_{obs} pour les acides o-hydroxybenzohydroxamique et dinitro-3,5 benzohydroxamique (acides 10 et 11 de $pK_a = 7,79$ et 7,69 respectivement) pour les réactions à pH 7,24 (courbe 1) et avec l'acide p-nitrobenzohydroxamique (acide 9 de $pK_a = 8,03$) pour les réactions à pH 7,65 (courbe 1'). A pH 7,65, il est difficile de déterminer avec précision les points expérimentaux correspondant aux acides cinnamohydroxamiques au voisinage du pK_a optimal en raison de la rapidité de la réaction dans ces conditions. A pH 7,24 (courbe 2) les acides p-nitrocinnamohydroxamique 17 et α-fluorocinnamohydroxamique 18, de pK_a respectifs 7,97 et 7,92 ont des k_{obs} très proches du maximum, bien que ne se situant pas exactement au pK_a optimal de 7,66 calculé pour ce pH par la relation [25]. Celle-ci permet de prévoir pour ces deux acides un maximum de vitesse de réaction aux pH respectifs de 7,55 et 7,50 ayant pour valeur $k_{obs} = 7,45.10^{-3}\ s^{-1}$ ($t_{\frac{1}{2}} = 93$ s) et $6,50.10^{-3}\ s^{-1}$ ($t_{\frac{1}{2}} = 107$ s) alors que l'acide o-nitrocinnamohydroxamique 16 de $pK_a = 8,20$ présentera ce maximum $k_{obs} = 10,5.10^{-3}\ s^{-1}$ ($t_{\frac{1}{2}} = 66$ s) à un pH de 7,78. Ces trois acides cinnamohydroxamiques sont donc parmi les acides étudiés, les plus "efficaces" au pH physiologique vis-à-vis de l'acétate de p-nitrophényle ; il en est de même vis-à-vis de l'acétate de p-nitrothiophényle (voir Fig. 11).

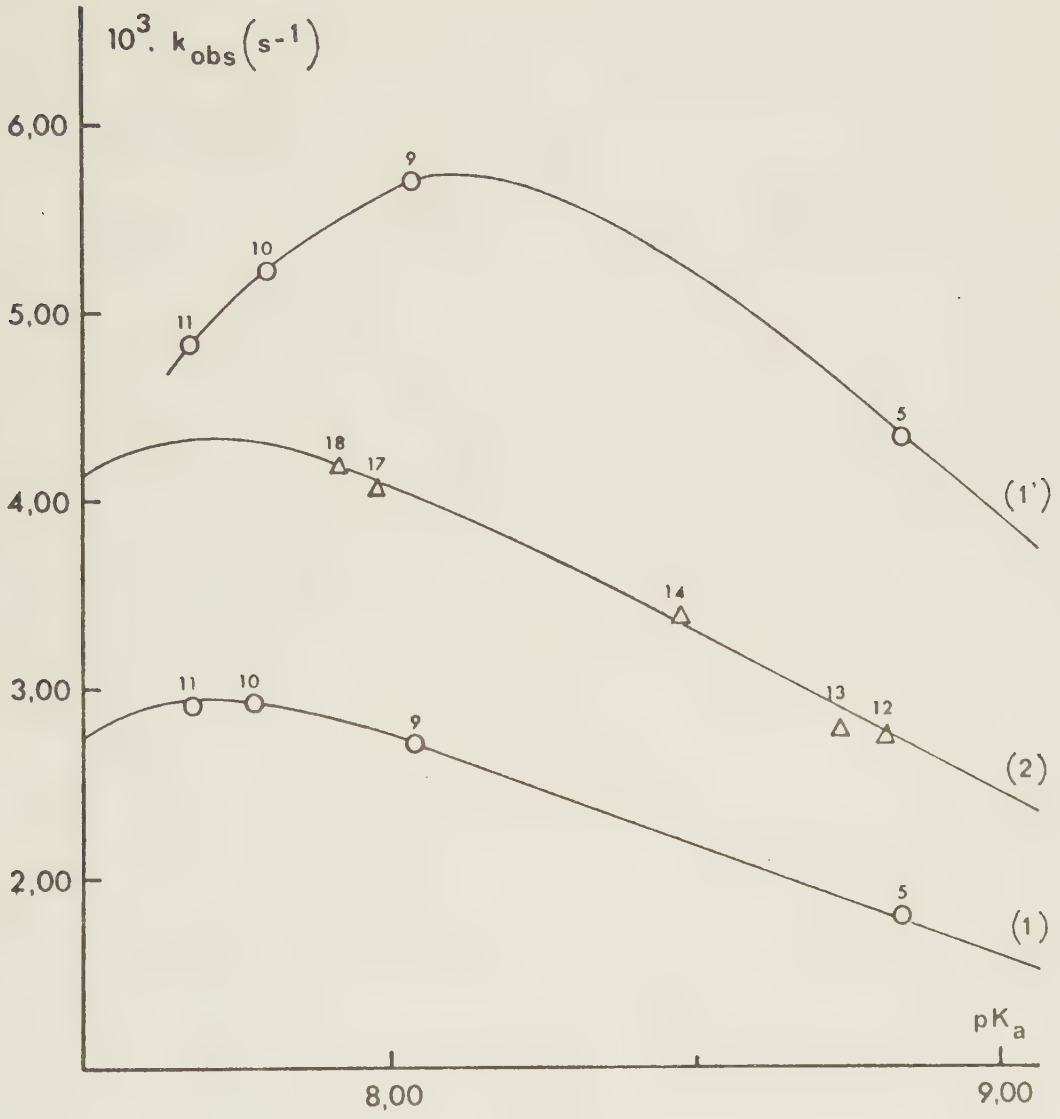


FIGURE 10

Variation de la constante de vitesse observée en fonction du pK_a de l'acide hydroxamique pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, $\mu = 0,08$, $C_{A_T} = 2.10^{-3}$ M ; les courbes dessinées ont été calculées à l'aide des équations [5], [6] et [11].

O anions benzohydroxamate

(1) pH 7,24
(1') pH 7,65.

Δ anions cinnamohydroxamate

(2) pH 7,24.

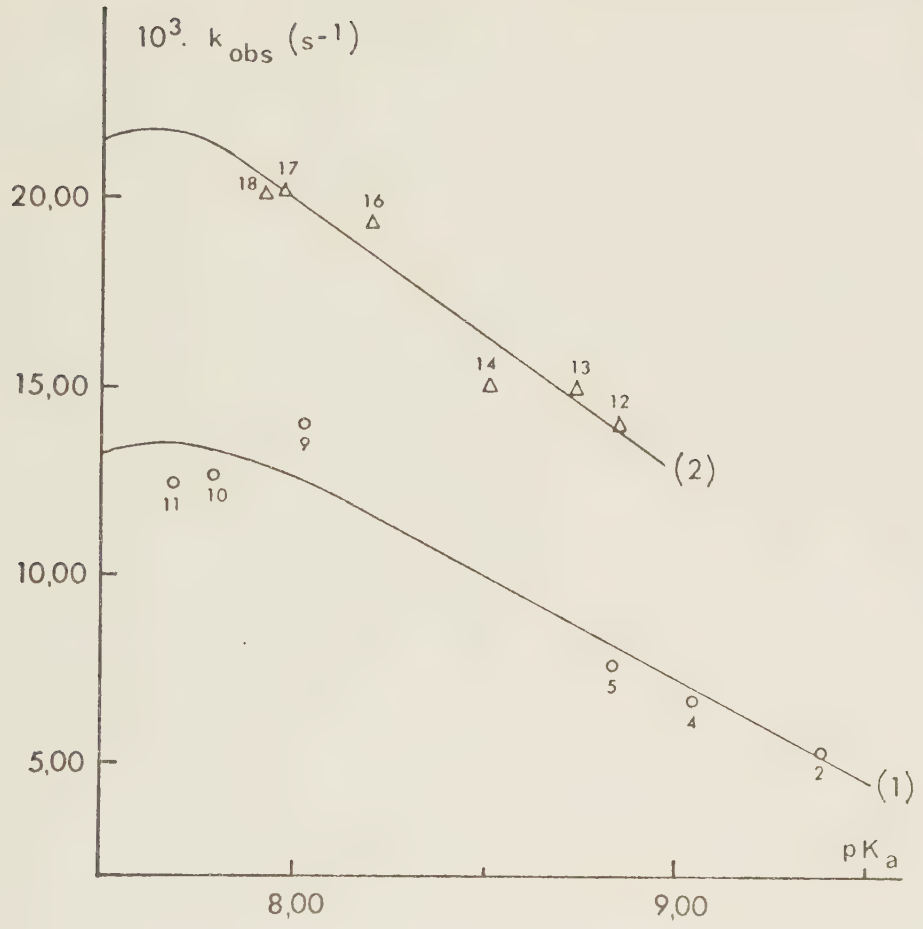


FIGURE 11

Variation de la constante de vitesse observée en fonction du pK_a de l'acide hydroxamique pour la réaction avec l'acétate de p-nitrothiophényle, dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08, $C_{A_T} = 2.10^{-3}$ M et pH = 7,24.

(1) anions benzohydroxamate

(2) anions cinnamohydroxamate.

C H A P I T R E II

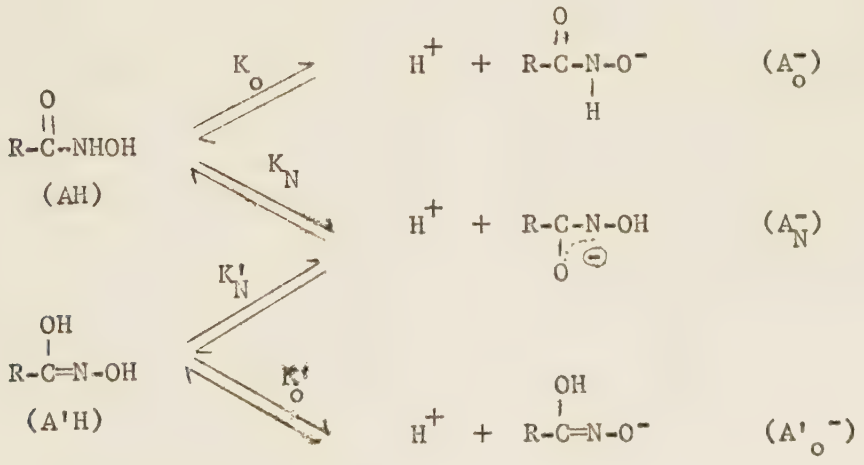
STRUCTURE DE L'ANION REAGISSANT

L'étude cinétique de la réaction des acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques avec les acétates de p-nitrophényle et p-nitrothiophényle nous a montré que l'anion hydroxamate est l'entité réagissante. Plusieurs dissociations étant possibles pour un acide hydroxamique, nous allons essayer de préciser dans ce chapitre la structure de l'entité réagissante.

1- Structure de l'anion hydroxamate.

Si les méthodes physiques modernes ont permis d'établir sans ambiguité que parmi les deux formes tautomères AH et A'H, la forme AH est à retenir pour la structure de l'acide à l'état solide (47-50), elles n'ont pas conduit les différents auteurs à des conclusions concordantes en ce qui concerne la structure de l'acide en solution et celle de son anion.

Quatre équilibres de dissociation sont théoriquement possibles, conduisant à trois anions tautomères :



PLAPINGER (51) a déduit de mesures spectrométriques U.V. que l'anion benzohydroxamate existe en solution dans l'eau, sous deux formes au moins.

JENCKS (36) a choisi la structure A_O^- pour l'anion acétohydroxamate après avoir comparé les spectres U.V. et les pK_a des acides acétohydroxamique et N-méthyl-acétohydroxamique. STEINBERG et SWIDLER (52), par des considérations de pK_a d'acides benzohydroxamiques et benzohydroximiques substitués ont évalué des concentrations à peu près égales en anions A_O^- et A_N^-, l'anion A'^-_O étant présent à l'état de traces.

Enfin, différentes études à l'état solide ou en solution non aqueuse ont permis à EXNER et coll. de retenir la structure A_N^- pour les anions benzo et p-nitrobenzohydroxamate. Parmi les méthodes utilisées, nous pouvons citer l'étude comparée des spectres I.R. de l'acide benzohydroxamique, de son sel de lithium et des composés deutériés correspondants (53) ; celle des spectres U.V. de l'acide p-nitrobenzohydroxamique et de ses dérivés (54) ; celle des pK_a des acides benzohydroxamiques et de leurs dérivés : les corrélations de Taft établies dans 80 % de méthylcellosolve (methoxy-2 éthanol) pour les pK_a des acides O-alcoylbenzohydroxamiques et O-alcoyl p-nitrobenzohydroxamiques (42) permettent de calculer pour $\sigma_H^* = 0,49$ des valeurs de pK_a très proches de celles déterminées dans le même solvant pour les acides benzohydroxamique et p-nitrobenzohydroxamique.

EXNER (55) explique la discordance des conclusions des travaux portant sur la structure de l'anion hydroxamate par le fait que les équilibres entre les différentes formes tautomères dépendent essentiellement du solvant ; de plus les substituants sur le noyau aromatique affectent davantage l'acidité de l'hydrogène lié à l'azote que celle de l'hydrogène porté par l'oxygène et une variation de substituant modifie les acidités relatives des deux hydrogènes : les résultats obtenus avec un acide hydroxamique donné ne sont pas généralisables.

2- Méthode utilisée pour élucider le problème de la structure de l'anion réagissant.

Puisque trois structures sont possibles pour l'anion hydroxamate, l'expression la plus générale de la constante de vitesse de pseudo-premier ordre par rapport à l'ester est :

$$k_{obs} = k_{A^-}\, C_{A^-} = k_{A_o^-}\, C_{A_o^-} + k_{A_N^-}\, C_{A_N^-} + k_{A'^-_o}\, C_{A'^-_o} \qquad [26]$$

$k_{A_o^-}$, $k_{A_N^-}$, $k_{A'^-_o}$ étant les constantes de vitesse se rapportant aux anions A_o^-, A_N^-, A'^-_o de concentration $C_{A_o^-}$, $C_{A_N^-}$ et $C_{A'^-_o}$ respectivement. Bien que la structure réelle de l'anion hydroxamate soit un sujet de controverse, tous les auteurs pensent qu'à pH voisin de 7 la forme $R\text{-}\overset{OH}{\overset{|}{C}}\!=\!N\text{-}O^-$ (A'^-_o) n'est présente qu'à très faible concentration (le pK_a correspondant est vraisemblablement celui d'une oxime, c'est-à-dire 12 environ). STEINBERG et SWIDLER (52) éliminent l'intervention de cet anion comme entité réagissante sur le sarin car, si le terme $k_{A'^-_o}\, C_{A'^-_o}$ n'était pas négligeable devant les deux autres dans l'équation [26], la nucléophilie de l'anion A'^-_o devrait être anormalement grande pour compenser sa très faible concentration.

L'étude approfondie d'EXNER (55) démontre que dans le méthylcellosolve l'ionisation des acides benzo et p-nitrobenzohydroxamiques donne presque quantitativement l'anion $R\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\overset{-}{N}\text{-}OH$ (A_N^-) (plus de 94 %). Cependant, le produit d'acétylation que nous avons isolé après la réaction avec les acétates de p-nitrophényle et de p-nitrothiophényle est toujours la N,O-diacylhydroxylamine (voir page 4). Ce produit peut résulter de l'action de l'anion $R\text{-}CO\text{-}NHO^-$ (A_o^-) sur l'ester : même s'il est présent en plus faible concentration que l'anion A_N^- , il pourrait être l'entité réagissante si $k_{A_o^-} \gg k_{A_N^-}$. La N,O-diacylhydroxylamine peut également être le produit de transposition d'un dérivé N-acétylé primaire obtenu par action de l'anion A_N^- sur l'ester , ou bien en-

core le produit de O-acétylation de l'anion A_N^- obtenu selon un mécanisme proposé par HUDSON (56) (voir chapitre IV).

Dans l'équation [26] nous devons donc conserver les termes correspondant aux anions A_N^- et A_o^- . Cependant, il semble raisonnable d'admettre qu'un seul de ces anions réagit car s'ils interviennent simultanément, il est peu vraisemblable que les constantes globales soient indépendantes du pH (K_o étant généralement différent de K_N) et que les corrélations d'énergie libre ainsi que la relation d'Arrhénius soient observées pour les constantes globales.

Pour essayer de savoir sous quelle forme (A_o^- ou A_N^-) l'anion hydroxamate réagit, nous avons pensé qu'il serait intéressant de calculer les constantes de vitesse rapportées soit à l'anion A_o^- ($k_{A_o^-}$) soit à l'anion A_N^- ($k_{A_N^-}$), à partir des constantes de vitesse globales (k_{A^-}) et des concentrations estimées de ces anions, et de comparer les constantes ainsi déterminées à celles obtenues pour les acides N-méthylhydroxamiques ($RCON(CH_3)OH$) et O-méthylhydroxamiques ($R\text{-}CO\text{-}NHOCH_3$) pour lesquels la dissociation est univoque.

$$R\text{-}CO\text{-}N(CH_3)OH \rightleftharpoons H^+ + R\text{-}CO\text{-}N(CH_3)O^-$$

$$R\text{-}CO\text{-}NH\text{-}O\text{-}CH_3 \rightleftharpoons H^+ + R\text{-}CO\text{-}\overset{-}{N}\text{-}O\text{-}CH_3$$

Les acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques donnant des valeurs similaires pour le paramètre β de Brönsted et les paramètres d'activation, et les résultats obtenus pour la réaction des acides hydroxamiques avec les acétates de p-nitrophényle et de p-nitrothiophényle étant parallèles, nous avons comparé la réaction des acides benzohydroxamiques avec l'acétate de p-nitrophényle à celle des acides N-méthylbenzohydroxamiques et O-methylbenzohydroxamiques avec le même ester.

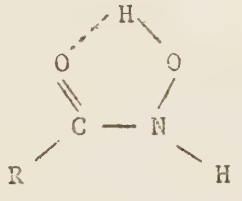
Pour connaître approximativement la basicité des anions A_o^- et A_N^- qui doit varier avec la nature de l'acide hydroxamique, nous avons supposé que la concentration en anion hydroximate ($A_o'^-$) est négligeable aux pH correspon-

dant à cette étude devant celle des anions A_o^- et A_N^-, donc que la constante de dissociation apparente $K_a = \frac{C_{A^-}\ a_{H^+}}{C_{AH}}$ est la somme des constantes d'équilibre correspondant aux dissociations en A_o^- et A_N^- respectivement :

$$K_o = \frac{C_{A_o^-}\ a_{H^+}}{C_{AH}} \quad \text{et} \quad K_N = \frac{C_{A_N^-}\ a_{H^+}}{C_{AH}}$$

$$K_a = \frac{(C_{A_o^-} + C_{A_N^-})\ a_{H^+}}{C_{AH}} = K_o + K_N \qquad [27]$$

N'ayant aucun moyen d'atteindre ces constantes, nous avons dû faire une hypothèse supplémentaire : nous avons supposé que la substitution, dans l'acide hydroxamique de l'hydrogène lié à l'azote ou de celui lié à l'oxygène par un groupement méthyle, modifie peu l'acidité de l'hydrogène qui reste : nous avons donc admis que les constantes de dissociation des acides N-méthylhydroxamiques et O-méthylhydroxamiques sont peu différentes de K_o et K_N respectivement. Cette approximation est grossière car la substitution d'un hydrogène par un groupement méthyle non seulement introduit des effets inductifs et stériques, mais supprime la possibilité de liaisons hydrogène :



Nous verrons en effet par la suite que la constante de dissociation des acides benzohydroxamiques n'est pas la somme des constantes de dissociation des acides N-méthylbenzohydroxamiques et O-méthylbenzohydroxamiques correspondants.

3- Réactivité des acides O-méthyle et N-méthylbenzohydroxamiques.

Nous avons déterminé à diverses températures les pK_a des acides $p\text{-}X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}NH\text{-}OCH_3$ et $p\text{-}X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}N(CH_3)\text{-}OH$ ($X = NO_2$ et CH_3O). Les pK_a des

acides N-méthyl, p-chloro et p-méthylbenzohydroxamiques ont été déterminés à 25°C.

Nous avons étudié ensuite la vitesse de réaction des anions de ces acides avec l'acétate de p-nitrophényle. La méthode de mesure est celle utilisée précédemment (Chapitre I) : nous avons suivi par spectrophotométrie l'apparition du p-nitrophénate, la réaction étant effectuée dans un tampon en présence d'un excès d'acide hydroxamique, à température constante.

Les acides O-méthylbenzohydroxamiques, pour lesquels seule la forme A_N^- de l'anion existe ne réagissent pas : la vitesse d'apparition du p-nitrophénate est à peu près égale à la vitesse de solvolyse de l'acétate de p-nitrophényle.

L'étude de la réaction des acides N-méthylbenzohydroxamiques avec l'acétate de p-nitrophényle a été faite à diverses températures dans le cas où $X = NO_2$ puis CH_3O. L'équation de vitesse est celle observée précédemment [6]

$$v = - \frac{d C_E}{dt} = k_{obs} C_E = k_{A^-} C_{A^-} C_E .$$

Les résultats sont consignés dans le tableau V.

Corrélations de Hammett.

Sur la Fig. 12, nous avons porté le pK en fonction de σ^- pour les acides N-méthylbenzohydroxamiques (courbe 1) et O-méthylbenzohydroxamiques (courbe 2). L'influence du substituant est beaucoup plus forte sur la dissociation des acides O-méthylbenzohydroxamiques ($\rho = -1,47$) que sur celle des acides N-méthylbenzohydroxamiques ($\rho = -0,65$) pour lesquels un atome de plus sépare le substituant de l'atome qui s'ionise.

Sur la Fig. 13, nous avons porté le logarithme de la constante de vitesse en fonction de σ^- pour la réaction des acides N-méthylbenzohydroxamiques avec l'acétate de p-nitrophényle. La pente de la droite obtenue est $\rho_N = -0,14$.

TABLEAU V

pKa des acides O-méthylbenzohydroxamiques et N-méthylbenzohydroxamiques et logarithme de la constante de vitesse (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) pour la réaction des anions N-méthylhydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle à diverses températures, $\mu = 0,08$, dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v.

N°	Substituant	5°C		25°C		45°C	
		pK_a ±0,02	log k_{A^-} ±0,03	pK_a ±0,02	log k_{A^-} ±0,02	pK_a ±0,02	log k_{A^-} ±0,03
	Acides O-méthylbenzohydroxamiques						
4 a	p-CH_3O	9,67		9,36		9,10	
9 a	p-NO_2	8,14		7,82		7,78	
	Acides N-méthylbenzohydroxamiques						
4 b	p-CH_3O	9,04	0,56	8,79	1,23	8,80	1,90
3'b	p-CH_3			8,72	1,21		
8 b	p-Cl			8,43	1,15		
9 b	p-NO_2	8,31	0,43	8,11	1,08	8,15	1,70

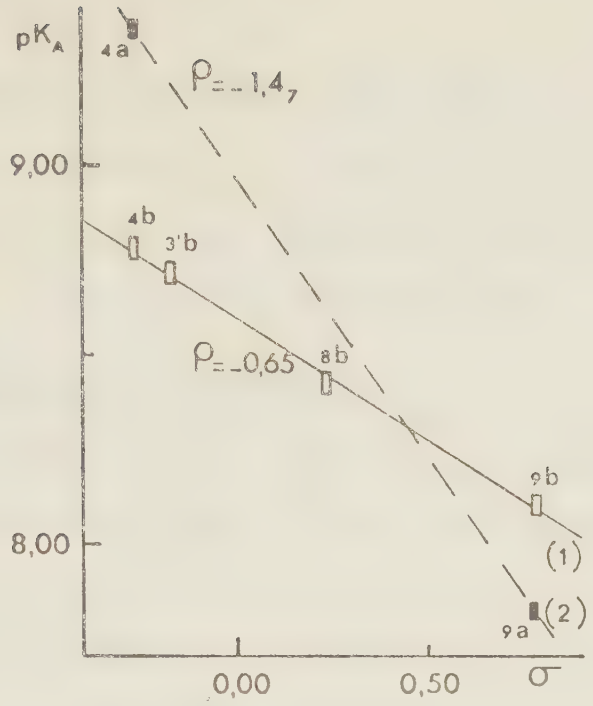


FIGURE 12

Corrélation de Hammett pour les pK_a des acides N-méthylbenzohydroxamiques (courbe 1) et O-méthylbenzohydroxamiques (courbe 2) déterminés dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08.

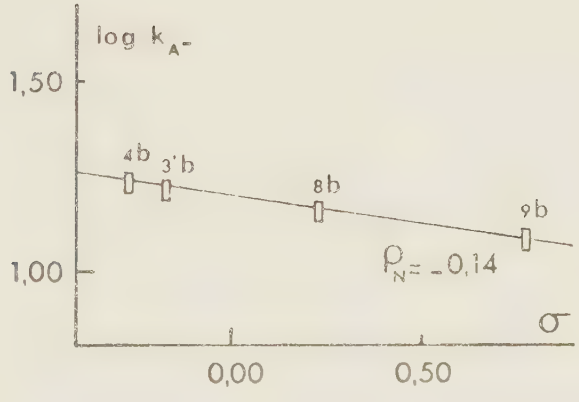


FIGURE 13

Corrélation de Hammett pour les constantes de vitesse (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) de la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08.

Influence de la basicite de l'anion.

Une corrélation de type Brönsted entre log k_{A^-} et pK_a existe pour la réaction étudiée (Fig. 14). L'équation de la droite est :

$$\log k_{A^-} = -0,68 + 0,22\ pK_a \quad (r = 0,9996) \qquad [28]$$

Influence de la température.

Sur la Fig. 15, nous avons porté le logarithme de la constante de vitesse en fonction de $\frac{1}{T}$ pour les acides N-méthylbenzohydroxamiques (courbe A : p-CH_3O, courbe D : p-NO_2). La pente des droites d'Arrhénius obtenues a permis de calculer l'énergie d'activation. Les paramètres d'activation (enthalpie, entropie et enthalpie libre) sont rassemblés dans le tableau VI.

TABLEAU VI

Paramètres d'activation pour la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate (p-X-C_6H_4-CO-N(CH_3)O^-) avec l'acétate de p-nitrophényle dans un mélange EtOH-H_2O 12 % v/v, à 25°C, μ = 0,08.

X	$\Delta H^{\neq} \pm 0,5$ (Kcal.mole^{-1})	$\Delta S^{\neq} \pm 2$ (u.e.)	$\Delta G^{\neq}$ (Kcal.mole^{-1})
CH_3O-	13,0	-9,5	15,8
NO_2-	12,3	-12,5	16,0

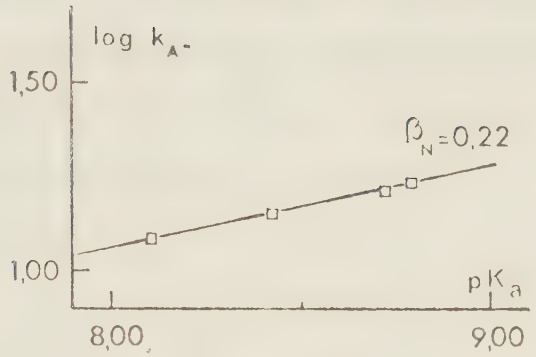


FIGURE 14

Corrélation entre le logarithme de la constante de vitesse rapportée à l'anion N-méthylbenzohydroxamate (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle et le pK_a correspondant, déterminés dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08.

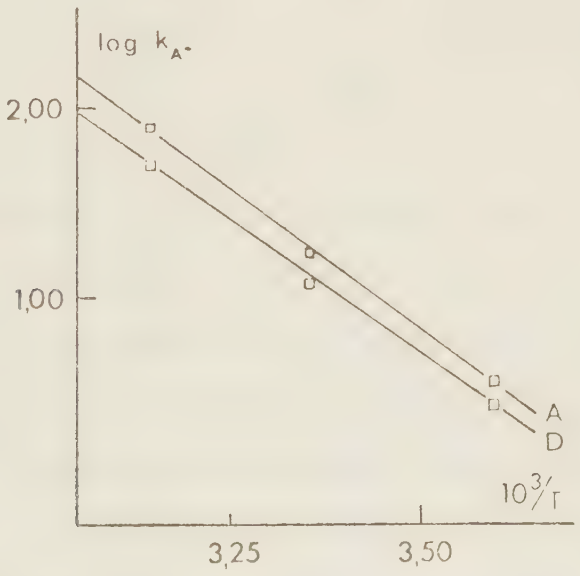


FIGURE 15

Variation de la constante de vitesse rapportée à l'anion N-méthylbenzohydroxamate (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) en fonction de l'inverse de la température pour réaction avec l'acétate de p-nitrophényle dans un mélange éthanol-eau (12 v/v), à 25°C, μ = 0,08.

A p-CH_3O ; D p-NO_2.

4- Dissection des constantes globales et comparaison des paramètres des corrélations et des paramètres d'activation pour les acides benzohydroxamiques et N-méthylbenzohydroxamiques.

En supposant une seule entité réagissante (A_o^- ou A_N^-), les constantes de vitesse pour la réaction des acides benzohydroxamiques avec l'acétate de p-nitrophényle rapportées soit à l'anion A_o^- ($k_{A_o^-}$), soit à l'anion A_N^- ($k_{A_N^-}$) se calculent à partir de la constante globale k_{A^-} par la relation suivante :

$$k_{obs} = k_{A^-} C_{A^-} = k_{A_o^-} C_{A_o^-} \quad \text{ou} \quad k_{A^-} C_{A^-} = k_{A_N^-} C_{A_N^-} \qquad [29]$$

soit $$k_{A_o^-} = k_{A^-} \frac{C_{A^-}}{C_{A_o^-}} \qquad k_{A_N^-} = k_{A^-} \frac{C_{A^-}}{C_{A_N^-}} \qquad [30]$$

En tenant compte des équations [27] :

$$k_{A_o^-} = k_{A^-} \frac{K_a}{K_o} \qquad k_{A_N^-} = k_{A^-} \frac{K_a}{K_N} \qquad [31]$$

$$k_{A_o^-} = k_{A^-} \left(1 + \frac{K_N}{K_o}\right) \qquad k_{A_N^-} = k_{A^-} \left(1 + \frac{K_o}{K_N}\right) \qquad [32]$$

Les valeurs des constantes de vitesse calculées à différentes températures par les formules [32] sont rassemblées dans le tableau VII. Les paramètres d'activation déterminés à partir de ces constantes, les valeurs des pentes des corrélations établies entre log $k_{A_o^-}$ et le pK_a des acides N-méthylbenzohydroxamiques puis log $k_{A_N^-}$ et le pK des acides O-méthylbenzohydroxamiques, ainsi que les valeurs de ρ_N calculées par la relation [18] se trouvent dans le tableau VIII.

On peut voir sur le tableau VII que la constante d'ionisation d'un acide benzohydroxamique n'est pas égale à la somme des constantes d'ionisation des acides O-méthyl puis N-méthylbenzohydroxamique correspondants. La différence est une indication de l'erreur introduite en assimilant la basicité des anions A_o^- et A_N^- à celle des anions N-méthylhydroxamate et O-méthylhydroxamate respectivement. Dans les équations [32] , K_o et K_N interviennent par leur rapport,

TABLEAU VII

Constantes de dissociation des acides N-méthylbenzohydroxamiques et O-méthyl benzohydroxamiques calculées d'après les pK_a mesurés à 25°C et constantes de vitesse rapportées aux anions A_O^- ($R\text{-}CONHO^-$) ($k_{A_O^-}$) et A_N^- ($R\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\overset{-}{N}\text{-}OH$)($k_{A_N^-}$) pour la réaction des acides benzohydroxamiques avec l'acétate de p-nitrophényle. Les constantes sont exprimées en $M^{-1}.s^{-1}$.

T	X	Constantes de dissociation			A + B	log $k_{A_O^-}$	log $k_{A_N^-}$
		$X\text{-}C_6H_4\text{-}CON(CH_3)OH$ A	$X\text{-}C_6H_4\text{-}CONHOCH_3$ B	$X\text{-}C_6H_4\text{-}CONHOH$			
5°C	CH_3O	$9,14.10^{-10}$	$2,14.10^{-10}$	$3,10.10^{-10}$	$11,28.10^{-10}$	1,40	2,12
	NO_2	$4,90.10^{-9}$	$7,25.10^{-9}$	$3,39.10^{-9}$	$12,15.10^{-9}$	0,94	0,77
5°C	CH_3O	$1,62.10^{-9}$	$4,37.10^{-10}$	$8,92.10^{-10}$	$2,06.10^{-9}$	1,88	2,45
	NO_2	$7,77.10^{-9}$	$1,55.10^{-8}$	$9,34.10^{-9}$	$2,33.10^{-9}$	1,46	1,16
5°C	CH_3O	$1,58.10^{-9}$	$7,95.10^{-10}$	$1,91.10^{-9}$	$2,38.10^{-9}$	2,20	2,84
	NO_2	$7,09.10^{-9}$	$1,66.10^{-8}$	$1,45.10^{-8}$	$2,37.10^{-8}$	1,92	1,55

TABLEAU VIII

Paramètres d'activation et paramètres des corrélations de Brönsted et de Hammett calculés pour la réaction des anions N-méthylhydroxamate, A_O^- ($R\text{-}CONHO^-$), A_N^- ($R\text{-}C(=O)\text{-}N^-\text{-}OH$) et A^- (anion apparent) avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C.

Anion		$X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}N(CH_3)O^-$	A_O^-	A_N^-	A^-
$p\text{-}CH_3O$	$\Delta H^{\neq}$ (Kcal.mole^{-1})	13,0	7,5	6,5	6,8
	$\Delta S^{\neq}$ (u.e.)	-9,5	-25	-28	-28
	$\Delta G^{\neq}$ (Kcal.mole^{-1})	15,8	15	15	15,0
$p\text{-}NO_2$	$\Delta H^{\neq}$ (Kcal.mole^{-1})	12,3	9,0	7,4	8,2
	$\Delta S^{\neq}$ (u.e.)	-12,5	-28	-29	-27
	$\Delta G^{\neq}$ (Kcal.mole^{-1})	16,0	17	16	16,1
β_N		0,22	0,6	0,8	0,74
ρ_N		-0,14	-0,4	-1,2	-0,7

nous introduisons des erreurs de même nature à la fois au numérateur et au dénominateur. Il n'en est pas de même pour les équations [31] dans lesquelles l'erreur est introduite au dénominateur seulement.

Les valeurs β des pentes des corrélations log $k_{A_o^-}$ - pK des acides N-méthylhydroxamiques et log $k_{A_N^-}$ - pK des acides O-méthylhydroxamiques sont peu différentes de la valeur obtenue à partir des constantes globales (tableau VIII). Ceci peut s'expliquer à partir de la relation [8] en exprimant k_{A^-} et K_a en fonction de $k_{A_o^-}$ (ou $k_{A_N^-}$), K_o et K_N à l'aide des relations [8] et [32]. Nous avons alors :

$$k_{A_o^-} \frac{K_o}{K_o + K_N} = k_{A_N^-} \frac{K_N}{K_o + K_N} = G \left(\frac{1}{K_o + K_N}\right)^{\beta} \qquad [33]$$

d'où les relations :

$$\log k_{A_o^-} = C + \beta\, pK_o \quad \text{avec } C = \log G + (1 - \beta) \log \left(1 + \frac{K_N}{K_o}\right)$$
$$\log k_{A_N^-} = C' + \beta\, pK_N \quad \text{avec } C' = \log G + (1 - \beta) \log \left(1 + \frac{K_o}{K_N}\right) \qquad [34]$$

Si les variations du terme $(1 - \beta) \log \left(1 + \frac{K_N}{K_o}\right)$ (ou du terme $(1 - \beta) \log \left(1 + \frac{K_o}{K_N}\right)$) sont faibles devant log G, C (ou C') reste sensiblement constant et il existe alors une relation linéaire entre log $k_{A_o^-}$ (ou log $k_{A_N^-}$) et pK_o (ou pK_N). Nous pouvons calculer une valeur approchée de $(1 - \beta) \log \left(1 + \frac{K_N}{K_o}\right)$ (et de $(1 - \beta) \log \left(1 + \frac{K_o}{K_N}\right)$) à 25°C pour les substituants p-NO_2 et p-CH_3O. La variation de ce terme lorsque nous passons du substituant p-NO_2 au substituant p-CH_3O est 0,10 (ou 0,14) ; cette valeur est faible devant log G = -4,93, ce qui justifie l'existence de la corrélation de Brönsted pour les valeurs globales et la faible différence entre les valeurs de β déterminées pour les anions A_o^-, A_N^- et l'anion apparent A^-.

Le calcul des valeurs ρ_N pour les anions A_o^- et A_N^- faisant intervenir β (valeurs peu différentes pour les deux anions) et ρ de la corrélation pK - σ (valeurs très différentes pour les deux anions (voir Fig. 12)), les va-

leurs de ρ_N caractérisant les anions A_o^- et A_N^- sont évidemment différentes de celles déterminées à partir des constantes globales.

Les enthalpies et entropies d'activation calculées pour les anions A_o^- et A_N^- sont très proches de celles déterminées à partir des constantes globales (tableau VIII) : étant donné que les pK_a ne varient pas linéairement en fonction de $\frac{1}{T}$ ((57) et Fig. 16), pour que la relation d'Arrhénius soit suivie pour les constantes de vitesse globales, il faut d'après l'équation [32] que le terme $\log (1 + \frac{K_o}{K_N})$ (ou $\log (1 + \frac{K_N}{K_o})$) varie peu en fonction de la température. Pour les substituants $p\text{-}NO_2$ et $p\text{-}CH_3O$, nous pouvons calculer une valeur approximative de $\log (1 + \frac{K_o}{K_N})$ (et $\log (1 + \frac{K_N}{K_o})$) à 5° puis 45° : les variations calculées pour cet intervalle de température sont respectivement 0,07 (et 0,13) puis 0,03 (et 0,09), les variations de $\log k_{A^-}$ étant respectivement 0,86 et 0,72.

Dans la suite de ce travail, nous utiliserons la valeur de β_N et celle des paramètres d'activation déterminées à partir des constantes globales pour caractériser la réaction des anions hydroxamate. En revanche, la valeur de ρ_N relative aux anions A^- ne peut être retenue pour discuter le mécanisme de la réaction.

5- Conclusion.

Les anions O-méthylbenzohydroxamate ne réagissant pas sur l'acétate de p-nitrophényle, nous pouvons exclure la formation, à partir de l'anion $R\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\overset{-}{N}\text{-}OH$ (A_N^-), d'un dérivé N-acétylé se transposant en dérivé O-acétylé. Les valeurs des paramètres des corrélations de type Brönsted (voir Fig.17), ainsi que les enthalpies et entropies d'activation pour la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate ($R\text{-}CO\text{-}N(CH_3)O^-$) et celle des anions $R\text{-}CO\text{-}NHO^-$ (A_o^-) diffèrent largement (tableau VIII); cela élimine l'intervention de l'anion A_o^-. Il semble donc que l'entité réagissante est l'anion A_N^- qui subit une O-acétylation (voir mécanisme chapitre IV).

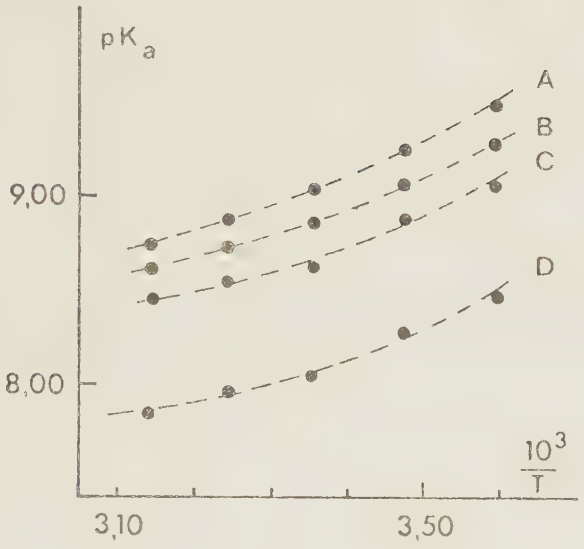


FIGURE 16a

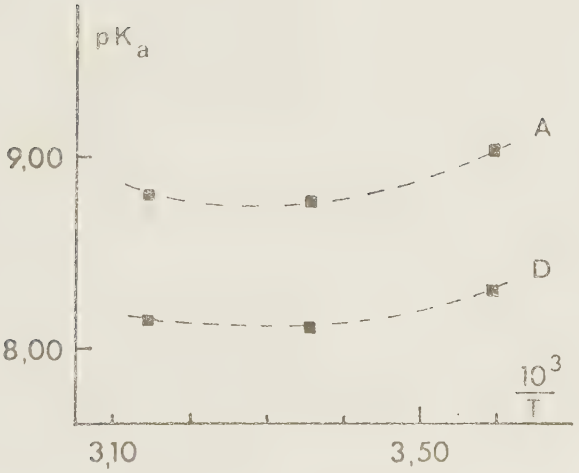


FIGURE 16b

FIGURE 16. Variation du pK_a en fonction de l'inverse de la température.

16 a : acides benzohydroxamiques.

16 b : acides N-méthylbenzohydroxamiques.

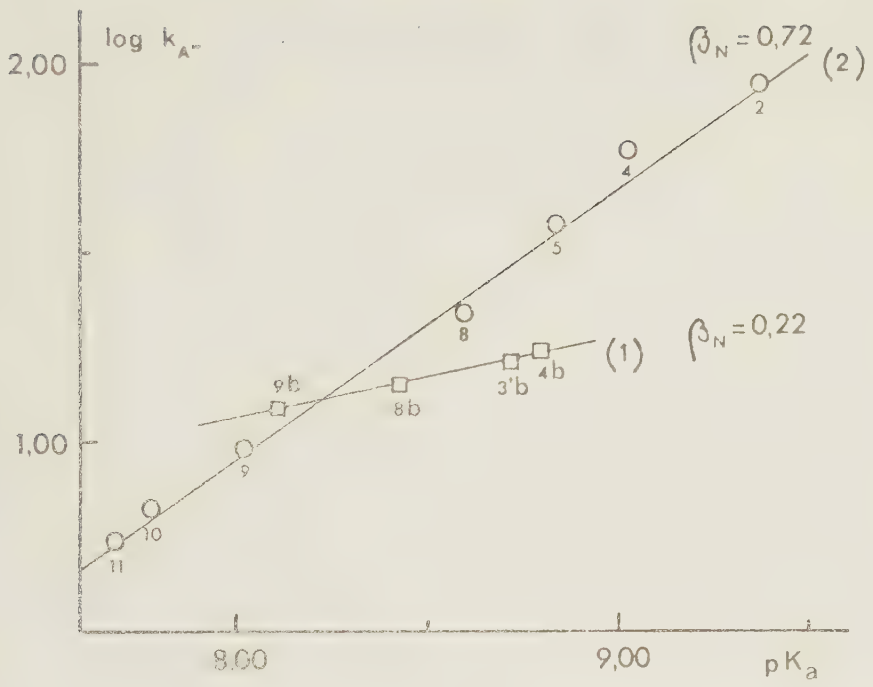


FIGURE 17

Corrélations de type Brönsted pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle à 25°C.

(1) anions N-méthylbenzohydroxamate

(2) anions benzohydroxamate.

CHAPITRE III

ETUDE EN FONCTION DU GROUPE PARTANT.

Les résultats obtenus pour la réaction des acides benzohydroxamiques et N-méthylbenzohydroxamiques avec l'acétate de p-nitrophényle ont permis de mettre en évidence la différence de comportement des deux types d'acides vis-à-vis du substrat étudié. Pour avoir davantage d'informations sur les mécanismes de ces deux réactions, il paraissait intéressant de préciser la structure de l'état de transition et en particulier de connaître le degré de formation et de rupture de liaisons. Qualitativement, on peut atteindre ces renseignements en faisant une étude systématique de la réaction en fonction des variations de structure dans le nucléophile et dans le groupe partant. La méthode consiste à comparer les pentes β_N et β_{GP} des corrélations de type Brönsted obtenues pour l'étude en fonction du nucléophile et du groupe partant respectivement : d'après HUDSON (29, 58-59) la valeur de β_N est reliée au transfert de charge du nucléophile sur le substrat donc au degré de formation de la liaison (voir p. 13), celle de β_{GP} est reliée au degré de rupture de la liaison entre le substrat et le groupe partant dans l'état de transition. Nous avons donc essayé de préciser l'influence du groupe partant sur la réactivité des acides hydroxamiques et N-méthylhydroxamiques en déterminant la vitesse de la réaction de ces deux types d'acides avec des acétates de phényle diversement substitués.

Mais les renseignements les plus précieux seraient obtenus en étudiant la réaction inverse de celle envisagée jusqu'à présent. JENCKS et coll. (36) ont appliqué cette méthode à l'étude de la réaction équilibrée de l'ion acétylimidazolium avec des phénates (voir p.14) : des valeurs des β de Brönsted (0,39 et -0,60) ou des ρ de Hammett (-1,54 et 1,83 pour les deux réactions inverses, la valeur ρ pour la constante d'équilibre étant 3,37), ils déduisent que l'état de transition est à peu près à mi-chemin entre les réactifs et les

produits. La réaction à laquelle nous nous sommes intéressés est pratiquement irréversible, il est impossible de déplacer un anion hydroxamate (ou N-méthylhydroxamate) d'une diacylhydroxylamine (ou d'une diacyl N-méthylhydroxylamine) par un phénate dans des conditions opératoires facilement réalisables. Aussi avons-nous choisi de déplacer les anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate par un oxyanion suffisamment nucléophile : l'ion hydroxyle. Nous avons donc étudié la réaction de l'ion hydroxyle sur des O-acétyl N-benzoyl hydroxylamines et O-acétyl N-benzoyl N-méthylhydroxylamines diversement substituées.

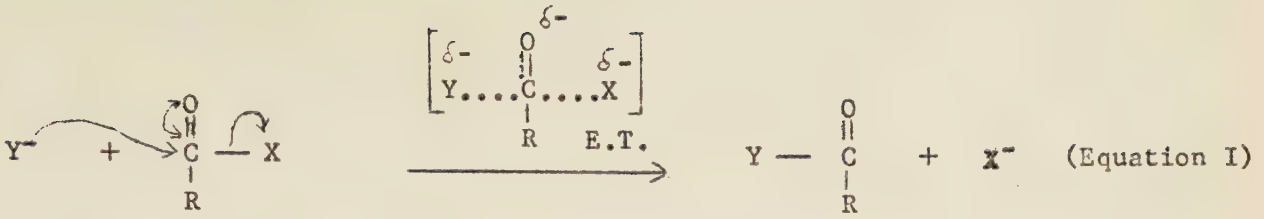
Avant d'exposer les résultats expérimentaux et de dégager les informations qu'ils nous ont apportés, nous envisagerons le schéma cinétique pour la réaction des acides hydroxamiques et N-méthylhydroxamiques sur les esters.

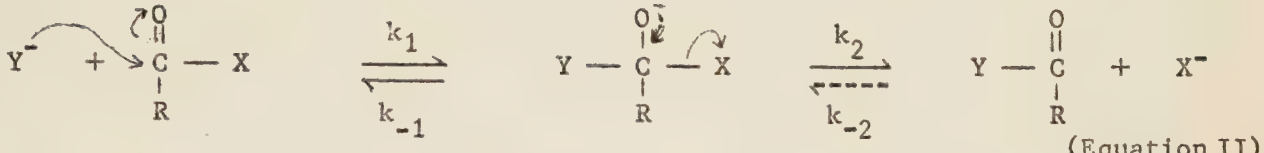
1- Schéma réactionnel.

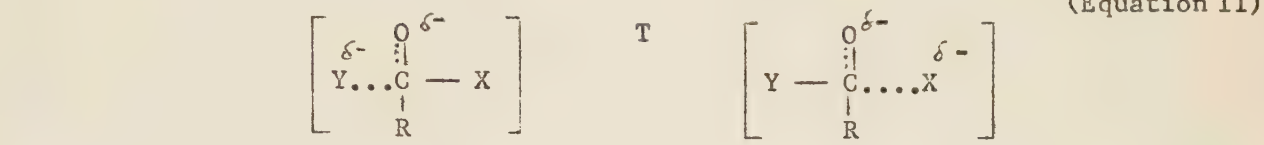
Puisque k_{obs} est proportionnel à la concentration en anion hydroxamate C_{A^-} (relation [6]), cet anion est l'entité réagissante. Dans le domaine de pH correspondant à cette étude, la première étape de la réaction est donc la formation de l'anion hydroxamate dans un prééquilibre rapide :

$$AH \rightleftharpoons A^- + H^+$$

Il y a ensuite attaque lente de l'anion A^- sur le carbone du carbonyle de l'ester soit par un mécanisme concerté ([I] et schéma 1), soit par un mécanisme en deux étapes avec formation d'un intermédiaire tétraédrique T ([Ia] et schéma 2).







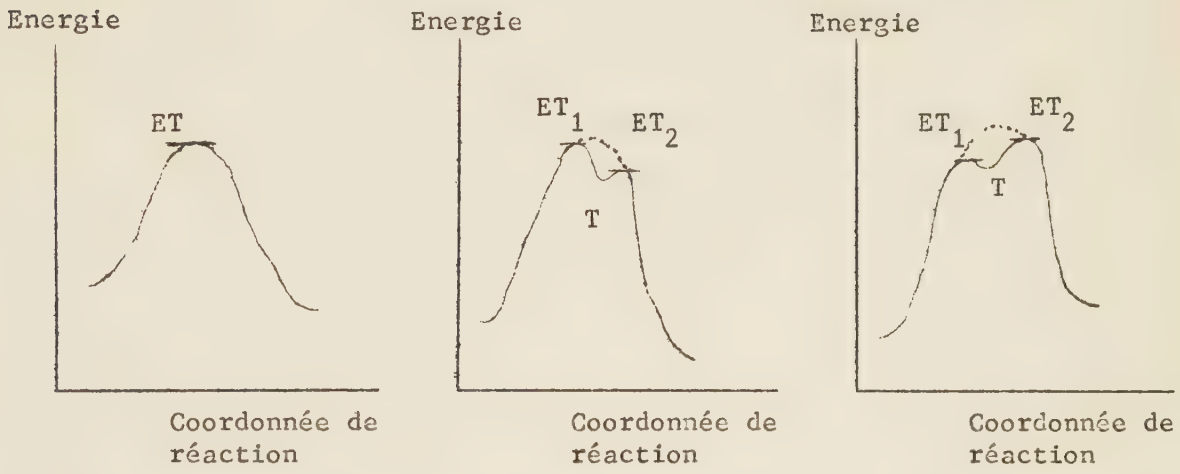


Schéma 1 Schéma 2a Schéma 2b

Les réactions de substitution sur des centres insaturés procèdent principalement par un mécanisme addition-élimination : les composés d'addition sur le carbone du carbonyle étant bien connus dans le cas des aldéhydes et des cétones, l'existence d'un intermédiaire d'addition a été postulée également dans le cas de réactions pour lesquelles le composé d'addition ne pouvait être ni isolé, ni détecté (60-61). Le principal argument en faveur de l'existence de cet intermédiaire est l'observation par BENDER d'une compé-

tition entre l'hydrolyse et l'échange d'O^{18} dans le cas de l'hydrolyse d'esters par H_2O^{18} (60). De plus dans un certain nombre de cas favorables, les discontinuités observées dans diverses corrélations ont été expliquées par l'existence d'un mécanisme en deux étapes, la barrière de potentiel la plus élevée pouvant correspondre soit à la première étape (schéma 2a), soit à la deuxième étape (schéma 2b), à moins que les deux étapes aient des barrières identiques. Dans le premier cas limite (schéma 2a) $k_2 \gg k_{-1}$ (Y^- bon nucléophile et X^- bon groupe partant*), l'état de transition ET_1 ressemble davantage aux réactifs qu'aux produits. Dans le deuxième cas limite (schéma 2b) $k_2 \ll k_{-1}$ (X^- mauvais groupe partant*), l'intermédiaire T se décompose plus facilement en régénérant les réactifs qu'il n'évolue dans le sens de la formation des produits : la décomposition de T est lente et l'état de transition ET_2 ressemble davantage aux produits qu'aux réactifs.

Les anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate étant de bons nucléophiles et les phénates de bons groupes partants, nous pouvons admettre que l'étape limitante est vraisemblablement la formation de l'intermédiaire tétraédrique. Cependant, le choix de l'étape limitante ne peut se faire avec certitude que lorsque des variations de structure soit dans le nucléophile, soit dans le substrat entraînent un changement d'étape limitante. Dans la plupart des cas, il n'en est pas ainsi et on doit faire intervenir des con-

---

* La constante de vitesse établie en supposant l'état stationnaire pour l'intermédiaire T est : $k = \dfrac{k_1}{1 + \dfrac{k_{-1}}{k_2}}$. Le rapport $\dfrac{k_{-1}}{k_2}$ dépend de la stabilité relative des réactifs et des produits. Cependant, pour de faibles variations de structure dans les réactifs, on peut admettre que les vitesses ne dépendent que des nucléophilies relatives de Y^- et X^- (60).

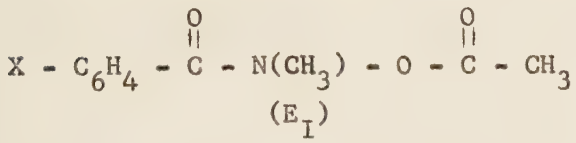
sidérations autres que les résultats cinétiques pour déterminer quelle est l'étape lente de la réaction. De plus, l'intermédiaire T peut avoir un temps de vie très court, et être confondu avec l'état de transition de la réaction. D'autre part, certaines corrélations structure-réactivité s'interprètent plus facilement à l'aide du schéma I qu'au moyen du schéma II, c'est-à-dire en faisant intervenir un mécanisme concerté pour la formation et la rupture de liaisons σ entre Y-C et C-X, avec la participation de la liaison π du carbonyle. L'état de transition ET sera plus près des réactifs si la formation de la liaison Y-C est plus avancée que la rupture de la liaison C-X, plus près des produits dans le cas contraire (schémas 2a et 2b, courbe pointillée).

En l'absence de preuves plysiques de l'intermédiaire tétraédrique, une étude en fonction du groupe partant s'impose pour préciser la structure de l'état de transition.

2- Anions hydroxamate comme groupes partants.

Choix des manipulations et conditions expérimentales.

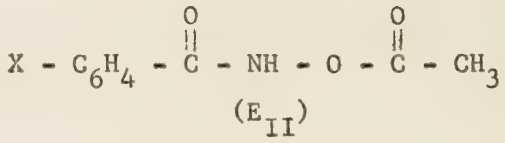
Nous avons étudié la vitesse de réaction de l'ion hydroxyle sur deux O-acétyl N-benzoyl N-méthylhydroxylamines (esters I) et quatre O-acétyl N-benzoylhydroxylamines (esters II).



(E_I)

X = p-CH_3O Ia

p-NO_2 Id



(E_{II})

X = p-CH_3O (IIa)

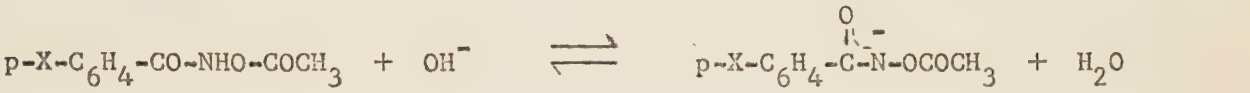
H (IIb)

p-Cl (IIc)

p-NO_2 (IId)

La concentration en ions hydroxyle a été maintenue constante au pH-stat et la réaction suivie par un dosage classique de l'acide N-méthylhydroxamique ou hydroxamique libéré, au moyen du chlorure ferrique en milieu chlorhydrique.

Dans le cas des composés I (O-acétyl N-benzoyl N-méthylhydroxylamines) la réaction a été effectuée à des pH compris entre 8 et 10. Dans ces conditions, les ions hydroxyle n'attaquent pas le carbonyle de la fonction acétate des composés II (O-acétyl N-benzoylhydroxylamines), mais provoquent leur ionisation :

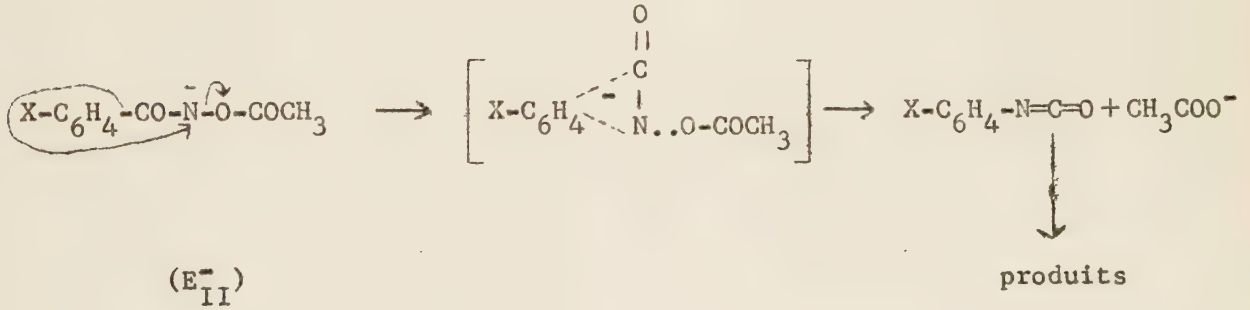


$p\text{-}X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}NHO\text{-}COCH_3 + OH^- \rightleftharpoons p\text{-}X\text{-}C_6H_4\text{-}C(=O)\text{-}N^-\text{-}OCOCH_3 + H_2O$

(E_{II}) (E_{II}^-)

Les composés II sont des acides plus forts que les acides hydroxamiques dont ils dérivent (3, 4). Nous avons déterminé une valeur approximative de 6,6 pour le pK_a du composé IIa (le pK_a déterminé dans les mêmes conditions pour l'acide p-méthoxybenzohydroxamique est 9,05).

A pH neutre et faiblement basique, l'anion E_{II}^- peut subir le réarrangement de LOSSEN (5) :



$X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}N^-\text{-}O\text{-}COCH_3 \longrightarrow [X\text{-}C_6H_4\text{-}C(=O)\text{-}N^-\text{..}O\text{-}COCH_3] \longrightarrow X\text{-}C_6H_4\text{-}N{=}C{=}O + CH_3COO^-$

(E_{II}^-) produits

Mais à pH 12 ou 13, l'hydrolyse de la fonction acétate, plus rapide que la transposition de LOSSEN, se fait avec un rendement quantitatif. C'est donc à ces pH que les mesures ont été effectuées.

Résultats et discussion.

A pH constant, un pseudo-premier ordre pour l'apparition de l'acide hydroxamique ou N-méthylhydroxamique (AH) est observé dans tous les cas pendant 85 % de la réaction au moins et sa concentration en fin de réaction correspond à la concentration initiale en ester. Les résultats sont consignés dans le tableau IX. C_E étant la concentration en N,O-diacyl hydroxylamine ou N,O-diacyl N-méthylhydroxylamine à l'instant t, l'équation de vitesse est :

$$v = -\frac{dC_E}{dt} = \frac{dC_{AH}}{dt} = k_{obs}\, C_E \qquad [35]$$

Pour les composés I la réaction s'écrit :

$$X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}N(CH_3)O\text{-}CO\text{-}CH_3 + OH^- \longrightarrow X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}N(CH_3)OH + CH_3COO^-$$

(E_I) (AH)

D'après le tableau IX, nous voyons que k_{obs} est proportionnel à la concentration en ions hydroxyle :

$$k_{obs} = k_{OH^-}\, C_{OH^-} \qquad [36]$$

L'équation de vitesse est donc :

$$\frac{dC_{AH}}{dt} = k_{OH^-}\, C_{OH^-}\, C_{E_I} \qquad [37]$$

Pour les composés II, le prééquilibre d'ionisation de la N,O diacylhydroxylamine intervient dans le schéma réactionnel et l'attaque de l'ion hydroxyle peut s'effectuer soit sur la forme neutre (schéma a), soit sur la forme ionisée (schéma b).

$$X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}NHO\text{-}CO\text{-}CH_3 \underset{\text{rapide}}{\overset{K_a}{\rightleftharpoons}} X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}\bar{N}\text{-}O\text{-}COCH_3 + H^+$$

(E_{II}) (E^-_{II})

TABLEAU IX

Constantes de vitesse pour la réaction de l'ion hydroxyle avec les O-acétyl N-benzoyl N-méthylhydroxylamines et les O-acétyl N-benzoyl-hydroxylamines à 25°C dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v.

X	pK_a groupe partant	pH ± 0,03	$10^3 \times k_{obs}$ (s^{-1})	$k_{OH^-} = \frac{k_{obs}}{C_{OH^-}}$ ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{OH^-} moyen ($M^{-1}.s^{-1}$)	log k_{OH^-} ± 0,05
			p-X-C_6H_4-CO-N(CH_3)O-CO-CH_3 (I)			
CH_3O(Ia)	8,79	9,50 9,78	0,46 0,89	14,89 14,67	14,8	1,17
NO_2 (Id)	8,11	8,60 8,65 9,00	0,13 0,15 5,23	32,90 33,26 34,88	33,3	1,52
			p-X-C_6H_4-CO-NHO-CO-CH_3 (II)			
CH_3O(IIa)	9,05	12,73 13,13 13,40 13,45	0,21 0,49 1,30 1,66	$3,05.10^{-3}$ $2,65.10^{-3}$ $2,90.10^{-3}$ $3,61.10^{-3}$	$3,0.10^{-3}$	-2,52
H (IIb)	8,84	12,85 13,33	0,29 1,13	$3,85.10^{-3}$ $4,00.10^{-3}$	$3,9.10^{-3}$	-2,41
Cl(IIc)	8,60	12,50 12,93	0,20 0,60	$5,24.10^{-3}$ $5,33.10^{-3}$	$5,3.10^{-3}$	-2,28
NO_2(IId)	8,03	12,00 13,05	0,09 1,18	$8;90.10^{-3}$ $10,00.10^{-3}$	$9,5.10^{-3}$	-2,02

Schéma a :

$$X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}NHO\text{-}CO\text{-}CH_3 + OH^- \xrightarrow[\text{lent}]{k^a_{OH^-}} X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}NHOH + CH_3\text{-}COO^-$$

(E_{II}) (AH)

Si l'on désigne par $C_{E_{II_T}}$ la concentration totale en composé ($C_{E_{II}} + C_{E^-_{II}}$), la vitesse de la réaction s'écrit :

$$-\frac{dC_{E_{II_T}}}{dt} = k^a_{OH^-}\ C_{OH^-}\ C_{E_{II}} \qquad [38]$$

Schéma b :

$$X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}\overset{-}{N}\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH_3 + OH^- \xrightarrow[\text{lent}]{k^b_{OH^-}} \left[X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}NHO\right]^- + CH_3COO^-$$

(E^-_{II}) (A^-)

$$-\frac{dC_{E_{II_T}}}{dt} = k^b_{OH^-}\ C_{OH^-}\ C_{E^-_{II}} \qquad [39]$$

Les concentrations en ester II non dissocié (E_{II}) et en anion (E^-_{II}) sont exprimées en fonction de la concentration totale en composé II (E_{II_T}), de sa constante de dissociation (K_a) et de l'acidité du milieu (a_{H^+}) par les relations :

$$C_{E_{II}} = C_{E_{II_T}}\ \frac{a_{H^+}}{K_a + a_{H^+}} \quad \text{et} \quad C_{E^-_{II}} = C_{E_{II_T}}\ \frac{K_a}{K_a + a_{H^+}} \qquad [40]$$

L'équation [38] (schéma a) combinée à [35] devient :

$$k_{obs}\ C_{E_{II_T}} = k^a_{OH^-}\ \frac{a_{H^+}}{K_a + a_{H^+}}\ C_{OH^-}\ C_{E_{II_T}} \qquad [41]$$

Comme $pH \geqslant pK_a + 3$:

$$k_{obs} = k^a_{OH^-}\ \frac{K_e}{K_a\ \gamma_{OH^-}} \qquad [42]$$

K_e est le produit ionique de l'eau et γ_{OH^-} le coefficient d'activité de l'ion hydroxyle. k_{obs} est alors indépendant du pH.

De même, les équations [39] (schéma b) et [35] conduisent à :

$$k_{obs}\ C_{E_{II_T}} = k^b_{OH^-}\ \frac{K_a}{K_a + a_{H^+}}\ C_{OH^-}\ C_{E_{II_T}} \qquad [43]$$

Comme $pH \gtrsim pK_a + 3$:

$$k_{obs} = k^b_{OH^-}\ C_{OH^-} \qquad [44]$$

et k_{obs} n'est plus indépendant du pH.

Nous voyons dans le tableau IX que les valeurs de k_{obs} sont proportionnelles aux concentrations en ions hydroxyle dans la limite de précision des mesures (voir partie expérimentale). Ceci permet d'éliminer le schéma a pour les composés II.

Les composés I réagissent 5.10^3 (X = p-CH_3O) et 3.10^3 (X = p-NO_2) fois plus vite que les composés II (tableau IX), l'approche de l'ion hydroxyle étant fortement défavorisée par la présence de la charge négative sur le substrat II.

Aux pH élevés auxquels les mesures ont été effectuées pour éviter que la transposition de LOSSEN n'intervienne, il n'est pas possible d'atteindre la constante de vitesse $k^a_{OH^-}$: bien que la réactivité de l'ester neutre (E_{II}) soit vraisemblablement plus grande que celle de l'anion (E_{II}^-)(et probablement voisine de celle de l'ester I) elle ne compense pas la faible concentration en ester II non ionisé.

Néanmoins, sur la figure 18, nous avons porté le logarithme de la constante de vitesse de deuxième ordre en fonction du pK_a de l'acide N-méthylbenzohydroxamique ou benzohydroxamique pour la réaction de l'ion hydroxyle avec les esters E_I (courbe 1) et E_{II} (courbe 2).

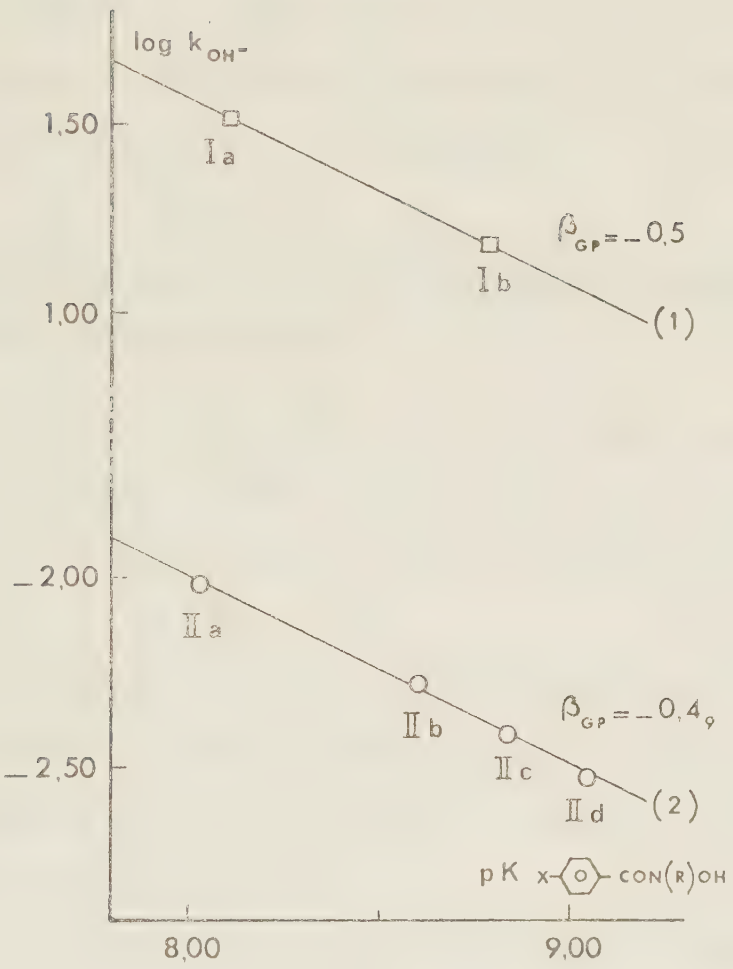


FIGURE 18

Corrélation entre le logarithme de la constante de vitesse (k_{OH^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) et le pK du groupe partant pour la réaction de l'ion hydroxyle avec les N-benzoyl O-acétyl N-méthylhydroxylamines (courbe 1) et les N-benzoyl O-acétylhydroxylamines (courbe 2) dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C.

Dans le cas des composés E_{II}^-, nous obtenons une bonne corrélation pour log $k^b_{OH^-}$, la pente de la droite étant $\beta_{GP} = -0,4_9$. Pour les composés E_I, les mesures ont été effectuées sur deux esters seulement. Si une corrélation existe entre log k_{OH^-} et le pK_a de l'acide N-méthylbenzohydroxamique, la pente est également $\beta_{GP} = -0,5$. La synthèse de ces esters présentant des difficultés, nous n'avons pas poursuivi cette étude qui ne permettait pas de comparer l'influence du groupe partant sur la réactivité du composé E_I (k_{OH^-}) à celle du composé E_{II} ($k^a_{OH^-}$). Dans la réaction correspondant au schéma b, des répulsions électrostatiques interviennent et la nature du groupe partant (dianion ou monoanion) n'a pas été déterminée.

3- Réaction des anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate avec une série d'acétates de phényle substitués.

Nous avons choisi comme nucléophiles deux anions de même basicité appartenant à chacun des deux types d'anions étudiés précédemment : l'anion benzohydroxamate ($pK_a = 8,84$) et l'anion p-méthoxy N-méthylbenzohydroxamate ($pK_a = 8,79$).

Les substrats étudiés, acétates de dinitro-2,4 phényle, dinitro-3,4 phényle, dinitro-3,5 phényle, nitro-3 chloro-4 phényle, nitro-3 méthoxy-4 phényle, phényle et triméthyl-3,4,5 phényle ont fourni des groupes partants de pK compris entre 4,11 et 10,50.

Le dosage spectrophotométrique du phénate libéré permettant le calcul de la constante de vitesse de pseudopremier ordre par rapport à l'ester a été effectué pour tous les phénates nitrés. Lorsque le phénate n'absorbe pas dans le visible (phénate ou triméthyl-3,4,5 phénate), la réaction a été effectuée dans les conditions d'un deuxième ordre, l'acide hydroxamique étant dosé par l'absorption de son complexe ferrique (voir partie expérimentale).

Un travail identique a été fait avec les anions dinitro-3,5 benzohydroxamate (pK_a = 7,69) et p-nitro-N-méthylbenzohydroxamate (pK_a = 8,11), afin d'étudier l'influence du groupe partant (pK_{GP}) sur la sensibilité de la réaction à la basicité du nucléophile (β_N).

Enfin, des mesures ont été effectuées avec l'anion p-aminobenzohydroxamate (pK_a = 9,38) qui est l'anion le plus basique de la série étudiée, et l'ester le plus réactif (acétate de dinitro-2,4 phényle).

Résultats et discussion.

Les pK_a des groupes partants et les constantes de vitesse déterminées pour la réaction des anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate sont consignés dans les tableaux X et XI. L'équation de vitesse est la même que celle établie précédemment pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle [6].

Comme on pouvait le prévoir, la vitesse de la réaction diminue quand la basicité du groupe partant augmente.

Sur la figure 19, nous avons porté le logarithme de la constante de vitesse en fonction du pK_a du groupe partant : il existe une relation linéaire de type Brönsted lorsque les substituants du phénol agissent par effet inductif. Les équations de droite obtenues sont :

$\log k_{A^-} = 8,52 - 0,97\ pK_a$ ($r = 0,9986$) (courbe 1) (acide p-O_2N-C_6H_4-CO-$N(CH_3)OH$)

$\log k_{A^-} = 7,35 - 0,78\ pK_a$ ($r = 1,000$) (courbe 2) (acide p-CH_3O-C_6H_4-CO-$N(CH_3)OH$)

$\log k_{A^-} = 7,06 - 0,80\ pK_a$ ($r = 0,9995$) (courbe 3) (acide di NO_2-3,5-C_6H_3-CO-NHOH) [45]

$\log k_{A^-} = 7,03 - 0,69\ pK_a$ ($r = 0,9996$) (courbe 4) (acide C_6H_5-CO-NHOH)

La déviation obtenue lorsque le groupe partant est le p-nitrophénate, souvent observée pour la réaction de nucléophiles sur des esters de p-nitrophényle (62-66), a été interprétée par le fait que la résonance introduite par le substituant p-NO_2 a un effet plus important sur l'équilibre d'ionisation

TABLEAU X

pK des groupes partant et constantes de vitesse pour la réaction des acides dinitro-3,5 benzohydroxamique et benzohydroxamique avec des acétates de phényle diversement substitués, à 25°C, dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v, μ = 0,08.

groupe partant	$pK_{G.P.}$	$(O_2N)_2$-C$_6$H$_3$-CONHOH pK_N = 7,69				C$_6$H$_5$-CONHOH pK_N = 8,84			
		pH	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{A^-} moyen	log k_{A^-}	pH	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{A^-} moyen	log k_{A^-}
2,4-$(NO_2)_2$-C$_6$H$_3$-OH	4,11					6,82 7,27	410 440	425	2,63
2,4,6-$(NO_2)_3$-C$_6$H$_2$-OH	5,38					6,76 6,77 7,24 7,30	370 402 405 375	390	2,59
2,4,5-$(NO_2)_3$-C$_6$H$_2$-OH	6,68	6,91 7,22	46,55 47,27	46,9	1,67	6,75 7,02	270 275	272	2,43
4-NO_2-C$_6$H$_4$-OH	7,09			5,4	0,73			36,0	1,56
2-NO_2-4-Cl-C$_6$H$_3$-OH	7,82	7,27 7,59 7,93	5,33 5,27 5,50	5,4	0,73				
2-NO_2-C$_6$H$_4$-OH	8,39	7,28 7,55 7,62	1,93 1,65 1,78	1,8	0,25	6,77 7,24 7,29	18,05 18,40 18,10	18,2	1,26
2-NO_2-4-OCH_3-C$_6$H$_3$-OH	8,89	7,57 8,03	0,85 0,81	0,83	-0,09	8,85 9,58 9,62	8,70 10,05 9,90	9,5	0,98
C$_6$H$_5$-OH	9,98					10,44	1,51		0,17
2,4,6-$(CH_3)_3$-C$_6$H$_2$-OH	10,50					9,77 10,33	0,62 0,58	0,60	-0,22

TABLEAU XI

pK des groupes partant et constantes de vitesse pour la réaction des acides p-nitro-N-méthylbenzohydroxamique et p-méthoxy-N-méthylbenzohydroxamique avec des acétates de phényle diversement substitués, à 25°C, dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v, μ = 0,08.

groupe partant	$pK_{G.P.}$	O_2N-C$_6$H$_4$-CON(CH$_3$)OH pK_N 8,11				CH_3O-C$_6$H$_4$-CO-N(CH$_3$)OH pK_N 8,79			
		pH	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{A^-} moyen	log k_{A^-}	pH	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{A^-} moyen	log k_{A^-}
2,4-dinitrophénol	4,11	6,30 6,77	436 467	450	2,65	6,77 7,31	500 508	504	2,70
2,5-dinitrophénol	5,38	6,75 6,96 6,96	265 240 235	243	2,38	6,76 7,24	350 320	335	2,52
3,5-dinitrophénol	6,68	6,27 6,75 7,26 7,29	98 115 103 105	105	2,02	6,76 6,76 7,30	135 139 130	134	2,14
4-nitrophénol	7,09			12	1,08			17,1	1,23
2-chloro-4-nitrophénol	7,82					7,25 7,62	16,08 16,55	16,3	1,21
2-nitrophénol	8,39	7,28 7,30 7,59	3,10 3,12 3,08	3,10	0,49	6,75 7,24	6,35 6,35	6,35	0,80
2-nitro-4-méthoxyphénol	8,89	8,83 9,61 9,69	0,69 0,67 0,68	0,68	-0,16	8,61 8,85 8,94 9,56	2,68 2,54 2,48 2,86	2,6	0,42
phénol	9,98	7,20 7,50 7,80	0,074 0,068 0,086	0,08	-1,10				

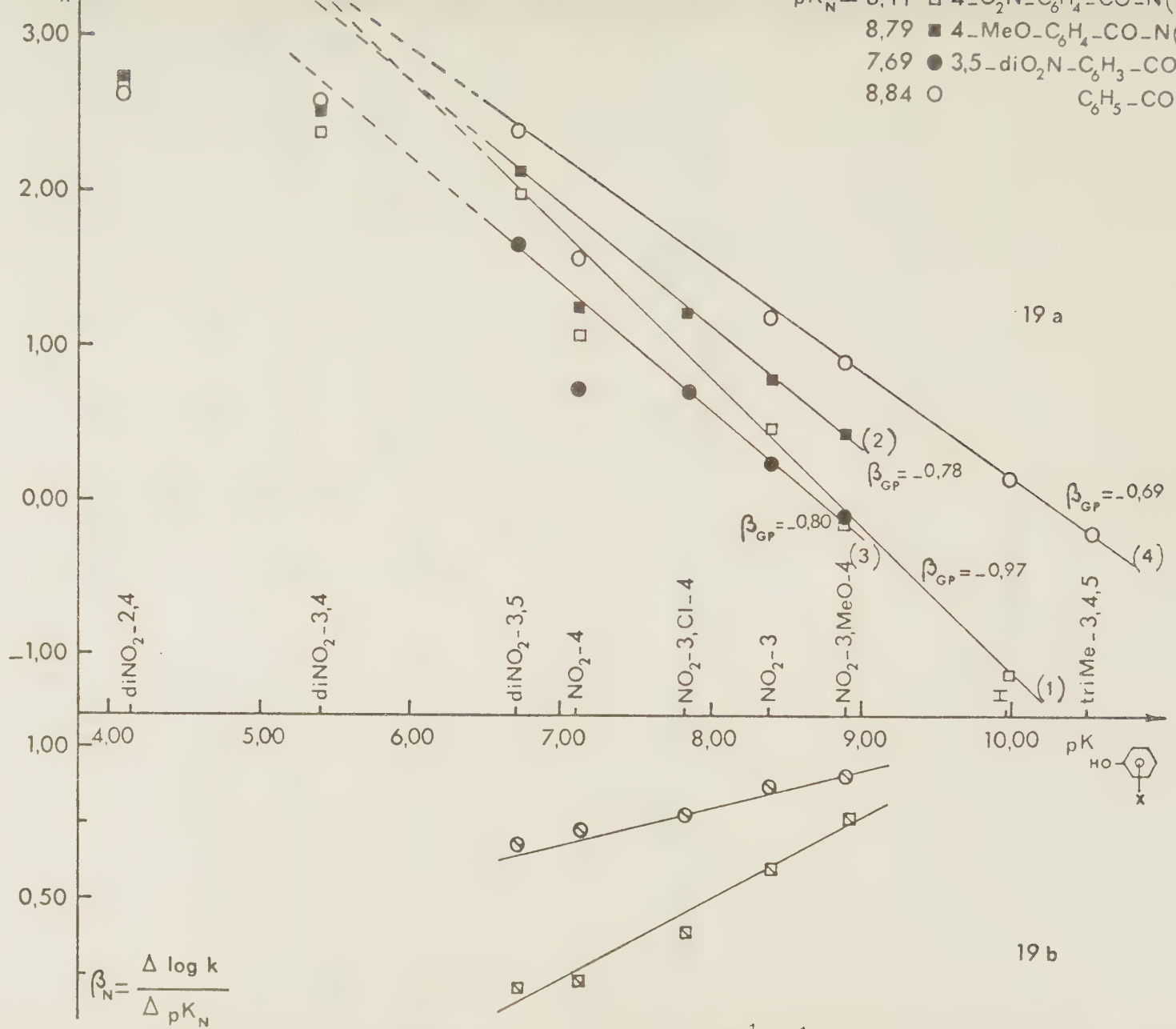


FIGURE 19. a : Variation du logarithme de la constante de vitesse (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) en fonction du pK du groupe partant pour la réaction d'anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec des acétates de phényle diversement substitués.

b : Variation de β_N en fonction du pK du groupe partant pour les anions benzohydroxamate (⊘) et N-méthylbenzohydroxamate (⊡).

du p-nitrophénol que sur la vitesse de la réaction*, car dans l'état de transition, la charge négative portée par l'oxygène du groupe partant n'est que partielle (64). La valeur σ^-_{exp} (comprise entre σ^- normal et σ^- (41)) qui permet de placer le p-nitrophénol sur la corrélation de Hammett (Fig. 20) ou bien la différence $\Delta\sigma^- = \sigma^-_{exp} - \sigma^-$ doit être une mesure du degré de rupture de la liaison entre le carbone du groupement acyle et l'oxygène du p-nitrophénate. Le tableau XII montre la variation parallèle des valeurs de β_{GP} et ρ_{GP}, paramètres des corrélations de Brönsted et de Hammett en fonction du groupe partant et des valeurs de $\Delta\sigma^-$ pour le substituant p-NO_2.

TABLEAU XII

Sensibilités à l'influence du groupe (pentes β_{GP} et ρ_{GP} des droites des Fig. 19 et 20) de la réaction de divers nucléophiles avec les acétates de phényle substitués et valeurs de $\Delta\sigma^-$ à utiliser pour corréler le p-nitrophénol sur la Fig. 20.

acide	diNO_2-3,5-C_6H_3-CONHOH	C_6H_5-CONHOH	NO_2-4-C_6H_4-CON(CH_3)OH	CH_3O-4-C_6H_4-CON(CH_3)OH
pK_a	7,69	8,84	8,11	8,79
β_{GP}	-0,80	-0,69	-0,97	-0,78
ρ_{GP}	1,84	1,60	2,20	1,77
$\Delta\sigma^-$ p-NO_2	0,15	0,10	0,22	0,15

* SWAIN et LUPTON ont exprimé les valeurs de σ^- en fonction d'une constante de champ $\mathcal{F}$ et une constante de résonance $\mathcal{R}$ par la relation $\sigma^- = f\mathcal{F} + r\mathcal{R}$. r est alors la sensibilité de la réaction à la résonance (67).

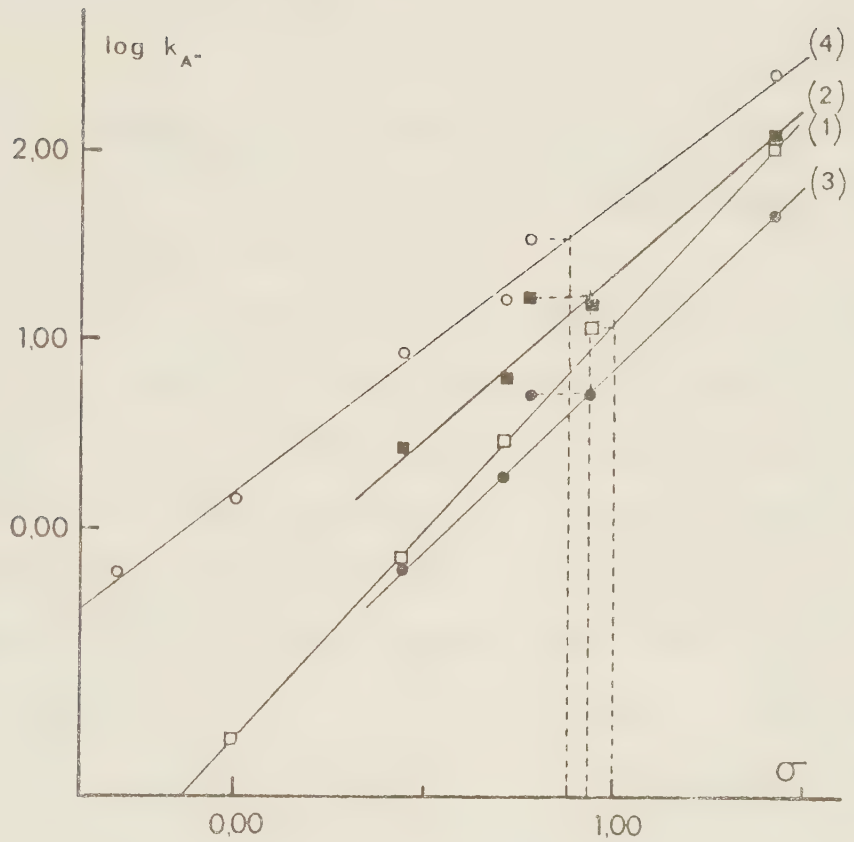


FIGURE 20

Corrélation de Hammett pour la réaction de divers nucléophiles avec des acétates de phényle substitués dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08.

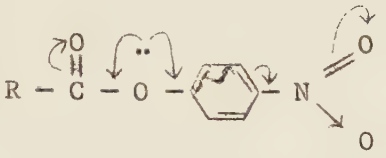
(1) anion N-méthyl p-nitrobenzohydroxamate

(2) anion N-méthyl p-méthoxybenzohydroxamate

(3) anion dinitro-3,5 benzohydroxamate

(4) anion benzohydroxamate.

A cette interprétation de la déviation pour le substituant p-NO_2 qui n'est pas satisfaisante lorsqu'on admet l'hypothèse de l'intermédiaire tétraédrique dont la formation est l'étape limitante (cas présumé pour la réaction de l'ion hydroxyle sur les acétates de phényle par exemple), KIRSCH et coll.(66) en préfèrent une autre : il s'agit de la déstabilisation de l'état fondamental par conjugaison croisée, d'où une diminution de l'énergie d'activation, ce qui permet d'expliquer la déviation observée par rapport à la corrélation de Hammett.



Mais si cette explication est correcte, $\sigma^-_{p\text{-}NO_2}$ devrait être le même pour toutes les réactions, ce qui n'est pas vérifié expérimentalement (les valeurs de la littérature varient de 0,78 à 1).

Lorsque le groupe partant est suffisamment acide (dinitro-3,4 phénol et dinitro-2,4 phénol), la déviation observée par rapport à la corrélation de type Brönsted est plus grande que celle attendue si seule la résonance intervenait (Fig. 19a). Pour chaque courbe, on observe un "effet nivelant" accompagné d'une forte diminution de la sélectivité vis-à-vis du nucléophile. Pour la réaction de l'anion p-aminobenzohydroxamate, anion le plus basique de la série étudiée avec l'acétate de dinitro-2,4 phényle, substrat le plus réactif, la constante de vitesse est $k_{A^-} = 890\ M^{-1}.s^{-1}$ soit $\log k_{A^-} = 2,95$*, valeur proche de celle obtenue pour la réaction des autres anions avec le même ester (voir tableaux X et XI). Dans l'hypothèse de l'intermédiaire tétraédrique dont la formation est l'étape limitante, il est impossible d'interpréter comme un changement d'étape lente (la décomposition de l'intermédiaire devenant limi-

---

* Mesures effectuées par Mme G. GUILLOT.

tante) le nivellement déjà observé dans les corrélations log k - pK_{GP} et log k - pK_N pour les amines (24) (72) lorsque le nucléophile ou le groupe partant deviennent très bons. JENCKS considère que ce phénomène ne peut être une simple application du postulat de Hammond, mais qu'il s'agit plutôt d'un changement de mécanisme (72) qu'on ne saurait préciser.

Influence de pK_N sur β_{GP} et celle de pK_{GP} sur β_N.

Nous remarquons sur la Fig. 19 et dans le tableau XII que pour un type de nucléophile donné (acides hydroxamiques ou bien N-méthylhydroxamiques), la sensibilité de la réaction à l'acidité du groupe partant β_{GP} augmente quand la basicité du nucléophile diminue. Il en résulte que la sensibilité à la basicité du nucléophile β_N diminue quand l'acidité du groupe partant augmente (Fig. 19b). Le fait que β est d'autant plus petit que le nucléophile ou le groupe partant est meilleur est en accord avec les postulats de HAMMOND (68) et LEFFLER (33) : état de transition rapidement atteint et réaction peu avancée dans l'état de transition.

Pour un groupe partant donné (p-nitrophénate), nous avons montré dans le chapitre I que la réaction est décrite par l'équation [10] .

$\log k_{A^-} = A + \beta_N \, pK_N$ $\quad pK_N$ étant ici le pK_a du nucléophile.

Pour un nucléophile donné, on a la relation :

$$\log k_{A^-} = B + \beta_{GP} \, pK_{GP} \qquad [46]$$

Si les valeurs de A et B sont elles-mêmes des fonctions linéaires respectivement de pK_{GP} et pK_N, la réaction se décrit par l'équation :

$$\log k_{A^-} = a + b \, pK_N + c \, pK_{GP} + d \, pK_N \, pK_{GP} \qquad [47]$$

Une équation à quatre paramètres a été suggérée par MILLER (69) pour décrire la relation structure réactivité dans le cas d'une double variation de structure. La variation des paramètres β et donc des coefficients ρ de Hammett en fonction de la réactivité a déjà été observée, mais elles n'est pas générale

(59, 66, 70, 71). KIRBY a montré que l'équation [47] est vérifiée pour la réaction d'oxyanions avec un dialcoyl-aroyl phosphate (70). VIZGERT a décrit la vitesse d'hydrolyse alcaline de benzènesulfonates de phényle substitués sur les deux noyaux par une équation du type :

$$\log k_{ij} = Cte + \rho_o \Sigma \sigma_i^o + \rho'_o \Sigma \sigma_j^o + \rho^* \Sigma \sigma_i^o \Sigma \sigma_j^o + \rho^+_C \sigma^{o+}_{C_i}$$

(les indices i et j se rapportent au substituant de l'acide benzènesulfonique et à celui du phényle respectivement) (71).

Cependant, KIRSCH étudiant l'hydrolyse alcaline de benzoates de phényle substitués à la fois sur la partie aroyle et sur le groupe partant a montré que le paramètre ρ de Hammett pour l'étude en fonction du groupe partant est indépendant du substituant de la partie aroyle et de même, ρ déterminé pour l'étude en fonction de la partie aroyle est indépendant du groupe partant (66).

Comparaison entre β_N et β_{GP}.

Pour les réactions de transfert d'acétyle, les valeurs β_N et β_{GP} de la littérature, rassemblées et commentées par JENCKS (72), montrent qu'un certain degré de formation de liaison est accompagné d'un degré de rupture similaire (β_N peut différent de β_{GP}). Cette observation est un argument en faveur d'un mécanisme de substitution concerté (SN_2)(73), ou bien d'un intermédiaire tétraédrique si peu stable que les états de transition correspondant à sa formation et à sa décomposition ressemblent beaucoup à cet intermédiaire. JENCKS a classé les réactions de transfert d'acyle d'après la grandeur des paramètres β_N et β_{GP} et les a réparties en trois groupes (tableau XIII).

TABLEAU XIII

Classification des réactions selon JENCKS d'après leur sensibilité à la variation de la basicité du nucléophile et du groupe partant.

Classe	Réaction	β_N et β_{GP}
I	RO^- très basiques et OH^- + la plupart des esters amines basiques + esters très réactifs ($pK_{GP} < 5$) amines basiques + ion acétylpyridinium RO^- très basiques + acétyl-$\overset{+}{N}<$	0 - 0,4
II	RO^- + esters (si pK_N et pK_{GP} similaires) amines + esters de phényle amines + acétyl-$\overset{+}{N}<$ RO^- moyennement ou peu basiques + acétyl-$\overset{+}{N}<$	0,7 - 1,0
III	RO^- peu basiques + esters d'alcoyle amines + esters d'alcoyle RO^- peu basiques (acétate) + ion acétylimidazolium	1,2 - 1,6

Les réactions des acides benzohydroxamiques avec les acétates de phényle substituées pour lesquelles les pK_a des groupes entrant et partant sont "similaires", et β_N peu différent de β_{GP} (-0,7 à -0,8) appartiennent à la classe II.

Pour les acides N-méthylbenzohydroxamiques, contrairement à ce qui a été observé jusqu'à présent pour les réactions de transfert de groupement acétyle, et contrairement aux résultats obtenus pour les acides benzohydroxamiques, les valeurs de β_{GP} (-0,8 à -1) sont différentes des valeurs de β_N (0,2 à 0,7). Il en est de même pour la réaction de benzaldoximes syn avec les mêmes esters : des mesures effectuées dans le laboratoire du Professeur VILKAS ont permis de déterminer $\beta_N = 0,20$ pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle (23)

et $\beta_{GP} = -0,52$* dans les mêmes conditions expérimentales. Une valeur faible de β_{GP} était attendue pour ces oximes qui sont des oxyanions très basiques (par exemple pour la réaction de l'ion hydroxyle avec les acétates de phényle substitués, les mesures effectuées par BRUICE et coll. permettent de calculer $\beta_{GP} = -0,31$ (74)).

Des valeurs différentes de β en fonction du groupe entrant et du groupe partant ont été données par FAVA et coll. comme preuve d'un mécanisme SN 2 pour le transfert d'un groupement Ph_3C-S- (75) : ces auteurs pensent qu'une valeur absolue de β_{GP} supérieure à celle de β_N est incompatible avec l'hypothèse d'un composé d'addition intermédiaire parce que dans ce cas, quelle que soit l'étape limitante (formation ou décomposition de l'intermédiaire tétraédrique), il y a toujours davantage de formation de liaison que de rupture dans l'état de transition. Pour LAWLOR, des valeurs différentes de β_N et β_{GP} obtenues pour l'aminolyse de pyridines N-phosphorylées sont au contraire incompatibles avec un mécanisme SN 2, mais s'expliquent facilement dans l'hypothèse d'un composé intermédiaire d'addition, la formation et la rupture de liaison n'étant pas parallèles (76).

Il ne semble pas que la comparaison des β en fonction du nucléophile et du groupe partant permette de choisir entre un mécanisme avec composé intermédiaire d'addition et un mécanisme de substitution nucléophile concerté.

Ces paramètres ne sont caractéristiques que d'un substrat (β_N) ou d'un nucléophile donné (β_{GP}). Si la réaction se fait selon un mécanisme SN 2, nous pouvons raisonnablement penser que β_N est relié au degré de formation de liaison entre le carbone du groupement acyle et le nucléophile et β_{GP} reflète le degré de rupture de la liaison entre le carbone et le groupe partant. Mais dans l'hypothèse de l'intermédiaire tétraédrique, la signification de β

---

* Mesures effectuées par Mme G. GUILLOT.

Dans le cas des composés E_{II}^-, nous obtenons une bonne corrélation pour log $k^b_{OH^-}$, la pente de la droite étant $\beta_{GP} = -0,4_9$. Pour les composés E_I, les mesures ont été effectuées sur deux esters seulement. Si une corrélation existe entre log k_{OH^-} et le pK_a de l'acide N-méthylbenzohydroxamique, la pente est également $\beta_{GP} = -0,5$. La synthèse de ces esters présentant des difficultés, nous n'avons pas poursuivi cette étude qui ne permettait pas de comparer l'influence du groupe partant sur la réactivité du composé E_I (k_{OH^-}) à celle du composé E_{II} ($k^a_{OH^-}$). Dans la réaction correspondant au schéma b, des répulsions électrostatiques interviennent et la nature du groupe partant (dianion ou monoanion) n'a pas été déterminée.

3- Réaction des anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate avec une série d'acétates de phényle substitués.

Nous avons choisi comme nucléophiles deux anions de même basicité appartenant à chacun des deux types d'anions étudiés précédemment : l'anion benzohydroxamate ($pK_a = 8,84$) et l'anion p-méthoxy N-méthylbenzohydroxamate ($pK_a = 8,79$).

Les substrats étudiés, acétates de dinitro-2,4 phényle, dinitro-3,4 phényle, dinitro-3,5 phényle, nitro-3 chloro-4 phényle, nitro-3 méthoxy-4 phényle, phényle et triméthyl-3,4,5 phényle ont fourni des groupes partants de pK compris entre 4,11 et 10,50.

Le dosage spectrophotométrique du phénate libéré permettant le calcul de la constante de vitesse de pseudopremier ordre par rapport à l'ester a été effectué pour tous les phénates nitrés. Lorsque le phénate n'absorbe pas dans le visible (phénate ou triméthyl-3,4,5 phénate), la réaction a été effectuée dans les conditions d'un deuxième ordre, l'acide hydroxamique étant dosé par l'absorption de son complexe ferrique (voir partie expérimentale).

Un travail identique a été fait avec les anions dinitro-3,5 benzohydroxamate (pK_a = 7,69) et p-nitro-N-méthylbenzohydroxamate (pK_a = 8,11), afin d'étudier l'influence du groupe partant (pK_{GP}) sur la sensibilité de la réaction à la basicité du nucléophile (β_N).

Enfin, des mesures ont été effectuées avec l'anion p-aminobenzohydroxamate (pK_a = 9,38) qui est l'anion le plus basique de la série étudiée, et l'ester le plus réactif (acétate de dinitro-2,4 phényle).

Résultats et discussion.

Les pK_a des groupes partants et les constantes de vitesse déterminées pour la réaction des anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate sont consignés dans les tableaux X et XI. L'équation de vitesse est la même que celle établie précédemment pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle [6].

Comme on pouvait le prévoir, la vitesse de la réaction diminue quand la basicité du groupe partant augmente.

Sur la figure 19, nous avons porté le logarithme de la constante de vitesse en fonction du pK_a du groupe partant : il existe une relation linéaire de type Brönsted lorsque les substituants du phénol agissent par effet inductif. Les équations de droite obtenues sont :

$\log k_{A^-} = 8,52 - 0,97\ pK_a$ ($r = 0,9986$) (courbe 1)(acide p-O_2N-C_6H_4-CO-$N(CH_3)OH$)

$\log k_{A^-} = 7,35 - 0,78\ pK_a$ ($r = 1,000$) (courbe 2) (acide p-CH_3O-C_6H_4-CO-$N(CH_3)OH$) [45]

$\log k_{A^-} = 7,06 - 0,80\ pK_a$ ($r = 0,9995$) (courbe 3) (acide di NO_2-3,5-C_6H_3-CO-NHOH)

$\log k_{A^-} = 7,03 - 0,69\ pK_a$ ($r = 0,9996$) (courbe 4) (acide C_6H_5-CO-NHOH)

La déviation obtenue lorsque le groupe partant est le p-nitrophénate, souvent observée pour la réaction de nucléophiles sur des esters de p-nitrophényle (62-66), a été interprétée par le fait que la résonance introduite par le substituant p-NO_2 a un effet plus important sur l'équilibre d'ionisation

TABLEAU X

pK des groupes partant et constantes de vitesse pour la réaction des acides dinitro-3,5 benzohydroxamique et benzohydroxamique avec des acétates de phényle diversement substitués, à 25°C, dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v, $\mu = 0,08$.

groupe partant	$pK_{G.P.}$	$(O_2N)_2$-C$_6$H$_3$-CONHOH $pK_N = 7,69$				C$_6$H$_5$-CONHOH $pK_N = 8,84$			
		pH	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{A^-} moyen	log k_{A^-}	pH	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{A^-} moyen	log k_{A^-}
2,4-$(NO_2)_2$-C$_6$H$_3$-OH	4,11					6,82 7,27	410 440	425	2,63
2,4,6-$(NO_2)_3$-C$_6$H$_2$-OH	5,38					6,76 6,77 7,24 7,30	370 402 405 375	390	2,59
2,6-$(NO_2)_2$-C$_6$H$_3$-OH	6,68	6,91 7,22	46,55 47,27	46,9	1,67	6,75 7,02	270 275	272	2,43
4-NO_2-C$_6$H$_4$-OH	7,09			5,4	0,73			36,0	1,56
2-NO_2-4-Cl-C$_6$H$_3$-OH	7,82	7,27 7,59 7,93	5,33 5,27 5,50	5,4	0,73				
2-NO_2-C$_6$H$_4$-OH	8,39	7,28 7,55 7,62	1,93 1,65 1,78	1,8	0,25	6,77 7,24 7,29	18,05 18,40 18,10	18,2	1,26
2-NO_2-4-OCH_3-C$_6$H$_3$-OH	8,89	7,57 8,03	0,85 0,81	0,83	-0,09	8,85 9,58 9,62	8,70 10,05 9,90	9,5	0,98
C$_6$H$_5$-OH	9,98					10,44	1,51		0,17
2,4,6-$(CH_3)_3$-C$_6$H$_2$-OH	10,50					9,77 10,33	0,62 0,58	0,60	-0,22

TABLEAU XI

pK des groupes partant et constantes de vitesse pour la réaction des acides p-nitro-N-méthylbenzohydroxamique et p-méthoxy-N-méthylbenzohydroxamique avec des acétates de phényle diversement substitués, à 25°C, dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v, μ = 0,08.

groupe partant	$pK_{G.P.}$	O_2N-C$_6$H$_4$-CON(CH$_3$)OH pK_N 8,11				CH_3O-C$_6$H$_4$-CO-N(CH$_3$)OH pK_N 8,79			
		pH	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{A^-} moyen	log k_{A^-}	pH	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{A^-} moyen	log k_{A^-}
2,4-dinitrophénol	4,11	6,30 6,77	436 467	450	2,65	6,77 7,31	500 508	504	2,70
2,6-dinitrophénol	5,38	6,75 6,96 6,96	265 240 235	243	2,38	6,76 7,24	350 320	335	2,52
3,5-dinitrophénol	6,68	6,27 6,75 7,26 7,29	98 115 103 105	105	2,02	6,76 6,76 7,30	135 139 130	134	2,14
4-nitrophénol	7,09			12	1,08			17,1	1,23
2-chloro-4-nitrophénol	7,82					7,25 7,62	16,08 16,55	16,3	1,21
2-nitrophénol	8,39	7,28 7,30 7,59	3,10 3,12 3,08	3,10	0,49	6,75 7,24	6,35 6,35	6,35	0,80
2-nitro-4-méthoxyphénol	8,89	8,83 9,61 9,69	0,69 0,67 0,68	0,68	-0,16	8,61 8,85 8,94 9,56	2,68 2,54 2,48 2,86	2,6	0,42
phénol	9,98	7,20 7,50 7,80	0,074 0,068 0,086	0,08	-1,10				

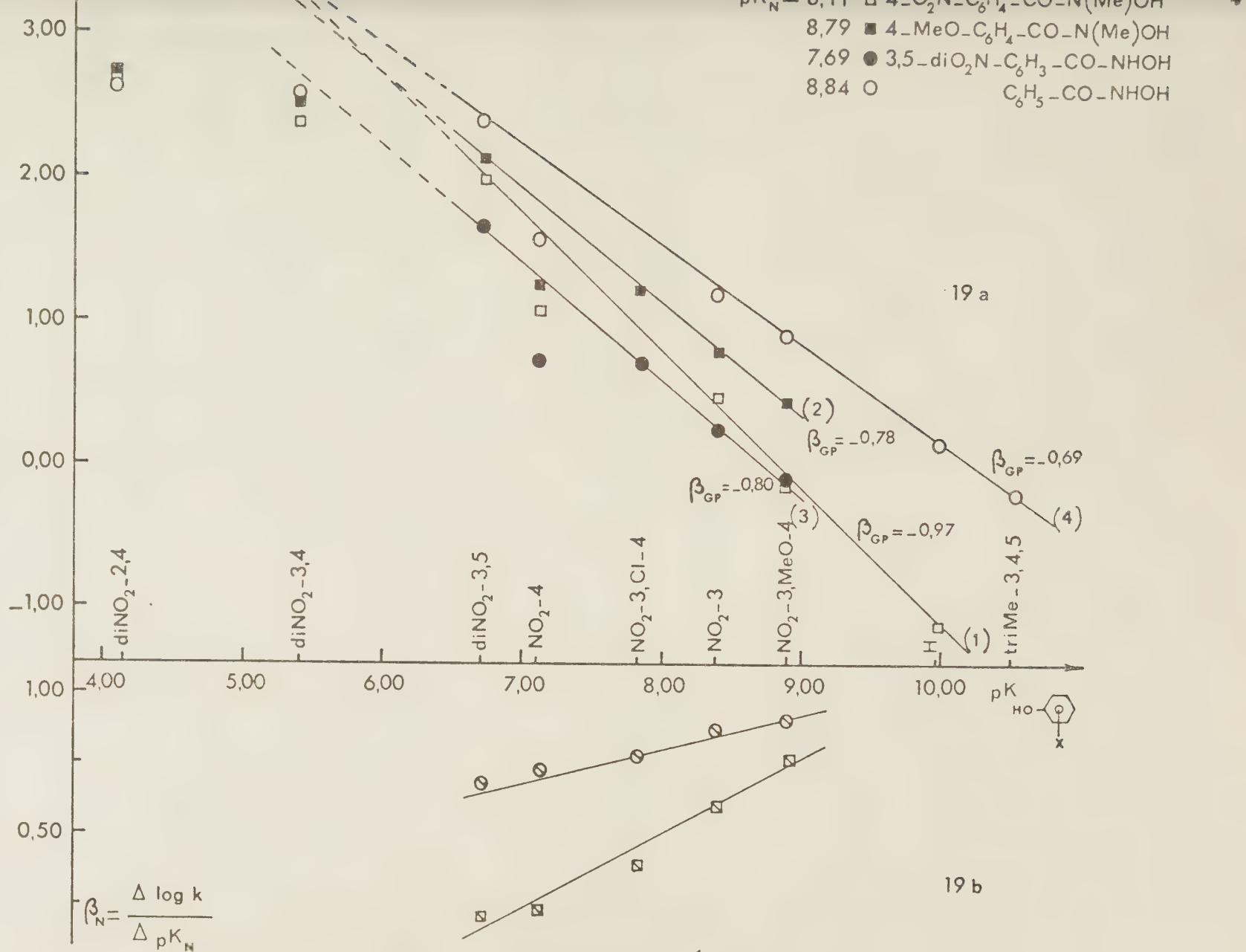


FIGURE 19. a : Variation du logarithme de la constante de vitesse (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) en fonction du pK du groupe partant pour la réaction d'anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec des acétates de phényle diversement substitués.

b : Variation de β_N en fonction du pK du groupe partant pour les anions benzohydroxamate (⊘) et N-méthylbenzohydroxamate (⊠).

du p-nitrophénol que sur la vitesse de la réaction*, car dans l'état de transition, la charge négative portée par l'oxygène du groupe partant n'est que partielle (64). La valeur σ^-_{exp} (comprise entre σ^- normal et σ^- (41)) qui permet de placer le p-nitrophénol sur la corrélation de Hammett (Fig. 20) ou bien la différence $\Delta\sigma^- = \sigma^-_{exp} - \sigma^-$ doit être une mesure du degré de rupture de la liaison entre le carbone du groupement acyle et l'oxygène du p-nitrophénate. Le tableau XII montre la variation parallèle des valeurs de β_{GP} et ρ_{GP}, paramètres des corrélations de Brönsted et de Hammett en fonction du groupe partant et des valeurs de $\Delta\sigma^-$ pour le substituant p-NO_2.

TABLEAU XII

Sensibilités à l'influence du groupe (pentes β_{GP} et ρ_{GP} des droites des Fig. 19 et 20) de la réaction de divers nucléophiles avec les acétates de phényle substitués et valeurs de $\Delta\sigma^-$ à utiliser pour corréler le p-nitrophénol sur la Fig. 20.

acide	diNO_2-3,5-C_6H_3-CONHOH	C_6H_5-CONHOH	NO_2-4-C_6H_4-CON(CH_3)OH	CH_3O-4-C_6H_4-CON(CH_3)OH
pK_a	7,69	8,84	8,11	8,79
β_{GP}	-0,80	-0,69	-0,97	-0,78
ρ_{GP}	1,84	1,60	2,20	1,77
$\Delta\sigma^-$ p-NO_2	0,15	0,10	0,22	0,15

* SWAIN et LUPTON ont exprimé les valeurs de σ^- en fonction d'une constante de champ $\mathcal{F}$ et une constante de résonance $\mathcal{R}$ par la relation $\sigma^- = f\mathcal{F} + r\mathcal{R}$. r est alors la sensibilité de la réaction à la résonance (67).

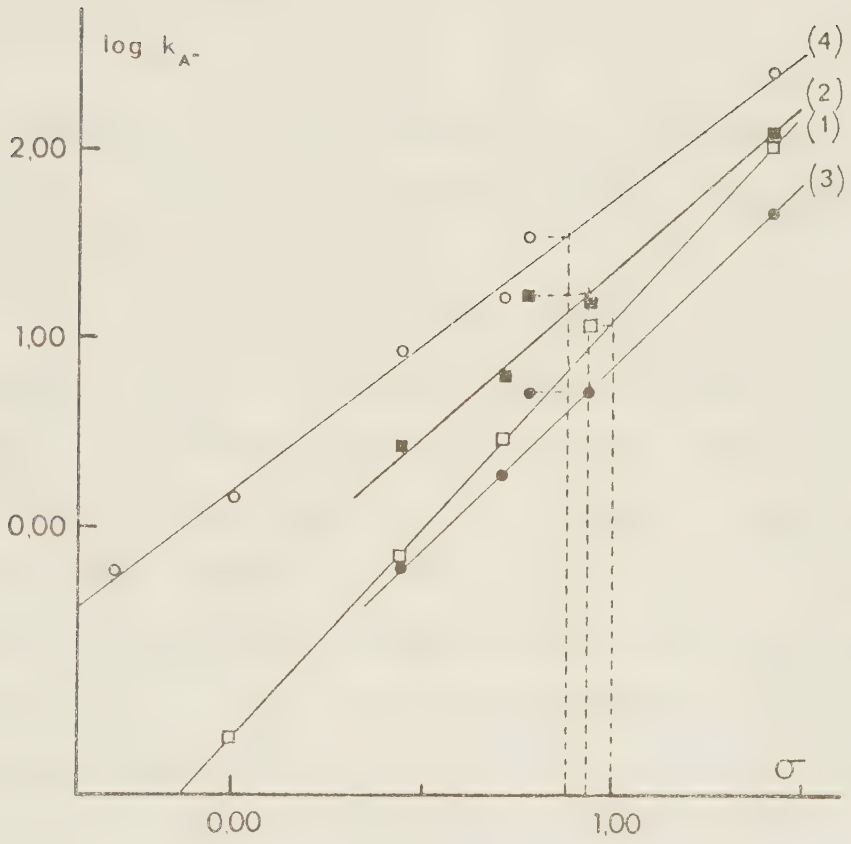


FIGURE 20

Corrélation de Hammett pour la réaction de divers nucléophiles avec des acétates de phényle substitués dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08.

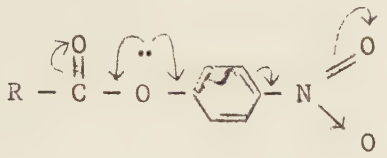
(1) anion N-méthyl p-nitrobenzohydroxamate

(2) anion N-méthyl p-méthoxybenzohydroxamate

(3) anion dinitro-3,5 benzohydroxamate

(4) anion benzohydroxamate.

A cette interprétation de la déviation pour le substituant p-NO_2 qui n'est pas satisfaisante lorsqu'on admet l'hypothèse de l'intermédiaire tétraédrique dont la formation est l'étape limitante (cas présumé pour la réaction de l'ion hydroxyle sur les acétates de phényle par exemple), KIRSCH et coll.(66) en préfèrent une autre : il s'agit de la déstabilisation de l'état fondamental par conjugaison croisée, d'où une diminution de l'énergie d'activation, ce qui permet d'expliquer la déviation observée par rapport à la corrélation de Hammett.



Mais si cette explication est correcte, $\sigma^-_{p\text{-}NO_2}$ devrait être le même pour toutes les réactions, ce qui n'est pas vérifié expérimentalement (les valeurs de la littérature varient de 0,78 à 1).

Lorsque le groupe partant est suffisamment acide (dinitro-3,4 phénol et dinitro-2,4 phénol), la déviation observée par rapport à la corrélation de type Brönsted est plus grande que celle attendue si seule la résonance intervenait (Fig. 19a). Pour chaque courbe, on observe un "effet nivelant" accompagné d'une forte diminution de la sélectivité vis-à-vis du nucléophile. Pour la réaction de l'anion p-aminobenzohydroxamate, anion le plus basique de la série étudiée avec l'acétate de dinitro-2,4 phényle, substrat le plus réactif, la constante de vitesse est $k_{A^-} = 890\ M^{-1}.s^{-1}$ soit $\log k_{A^-} = 2,95$*, valeur proche de celle obtenue pour la réaction des autres anions avec le même ester (voir tableaux X et XI). Dans l'hypothèse de l'intermédiaire tétraédrique dont la formation est l'étape limitante, il est impossible d'interpréter comme un changement d'étape lente (la décomposition de l'intermédiaire devenant limi-

---

* Mesures effectuées par Mme G. GUILLOT.

tante) le nivellement déjà observé dans les corrélations log k - pK_{GP} et log k - pK_N pour les amines (24) (72) lorsque le nucléophile ou le groupe partant deviennent très bons. JENCKS considère que ce phénomène ne peut être une simple application du postulat de Hammond, mais qu'il s'agit plutôt d'un changement de mécanisme (72) qu'on ne saurait préciser.

Influence de pK_N sur β_{GP} et celle de pK_{GP} sur β_N.

Nous remarquons sur la Fig. 19 et dans le tableau XII que pour un type de nucléophile donné (acides hydroxamiques ou bien N-méthylhydroxamiques), la sensibilité de la réaction à l'acidité du groupe partant β_{GP} augmente quand la basicité du nucléophile diminue. Il en résulte que la sensibilité à la basicité du nucléophile β_N diminue quand l'acidité du groupe partant augmente (Fig. 19b). Le fait que β est d'autant plus petit que le nucléophile ou le groupe partant est meilleur est en accord avec les postulats de HAMMOND (68) et LEFFLER (33) : état de transition rapidement atteint et réaction peu avancée dans l'état de transition.

Pour un groupe partant donné (p-nitrophénate), nous avons montré dans le chapitre I que la réaction est décrite par l'équation [10] .

$\log k_{A^-} = A + \beta_N \, pK_N$ $\quad pK_N$ étant ici le pK_a du nucléophile.

Pour un nucléophile donné, on a la relation :

$$\log k_{A^-} = B + \beta_{GP} \, pK_{GP} \qquad [46]$$

Si les valeurs de A et B sont elles-mêmes des fonctions linéaires respectivement de pK_{GP} et pK_N, la réaction se décrit par l'équation :

$$\log k_{A^-} = a + b \, pK_N + c \, pK_{GP} + d \, pK_N \, pK_{GP} \qquad [47]$$

Une équation à quatre paramètres a été suggérée par MILLER (69) pour décrire la relation structure réactivité dans le cas d'une double variation de structure. La variation des paramètres β et donc des coefficients ρ de Hammett en fonction de la réactivité a déjà été observée, mais elles n'est pas générale

(59, 66, 70, 71). KIRBY a montré que l'équation [47] est vérifiée pour la réaction d'oxyanions avec un dialcoyl-aroyl phosphate (70). VIZGERT a décrit la vitesse d'hydrolyse alcaline de benzènesulfonates de phényle substitués sur les deux noyaux par une équation du type :

$$\log k_{ij} = Cte + \rho_o \Sigma \sigma_i^o + \rho'_o \Sigma \sigma_j^o + \rho^* \Sigma \sigma_i^o \Sigma \sigma_j^o + \rho_C^+ \sigma_{C_i}^{o+}$$

(les indices i et j se rapportent au substituant de l'acide benzènesulfonique et à celui du phényle respectivement) (71).

Cependant, KIRSCH étudiant l'hydrolyse alcaline de benzoates de phényle substitués à la fois sur la partie aroyle et sur le groupe partant a montré que le paramètre ρ de Hammett pour l'étude en fonction du groupe partant est indépendant du substituant de la partie aroyle et de même, ρ déterminé pour l'étude en fonction de la partie aroyle est indépendant du groupe partant (66).

Comparaison entre β_N et β_{GP}.

Pour les réactions de transfert d'acétyle, les valeurs β_N et β_{GP} de la littérature, rassemblées et commentées par JENCKS (72), montrent qu'un certain degré de formation de liaison est accompagné d'un degré de rupture similaire (β_N peut différent de β_{GP}). Cette observation est un argument en faveur d'un mécanisme de substitution concerté (SN_2)(73), ou bien d'un intermédiaire tétraédrique si peu stable que les états de transition correspondant à sa formation et à sa décomposition ressemblent beaucoup à cet intermédiaire. JENCKS a classé les réactions de transfert d'acyle d'après la grandeur des paramètres β_N et β_{GP} et les a réparties en trois groupes (tableau XIII).

TABLEAU XIII

Classification des réactions selon JENCKS d'après leur sensibilité à la variation de la basicité du nucléophile et du groupe partant.

Classe	Réaction	β_N et β_{GP}
I	RO^- très basiques et OH^- + la plupart des esters amines basiques + esters très réactifs ($pK_{GP} < 5$) amines basiques + ion acétylpyridinium RO^- très basiques + acétyl-$\overset{+}{N}<$	0 - 0,4
II	RO^- + esters (si pK_N et pK_{GP} similaires) amines + esters de phényle amines + acétyl-$\overset{+}{N}<$ RO^- moyennement ou peu basiques + acétyl-$\overset{+}{N}<$	0,7 - 1,0
III	RO^- peu basiques + esters d'alcoyle amines + esters d'alcoyle RO^- peu basiques (acétate) + ion acétylimidazolium	1,2 - 1,6

Les réactions des acides benzohydroxamiques avec les acétates de phényle substituées pour lesquelles les pK_a des groupes entrant et partant sont "similaires", et β_N peu différent de β_{GP} (-0,7 à -0,8) appartiennent à la classe II.

Pour les acides N-méthylbenzohydroxamiques, contrairement à ce qui a été observé jusqu'à présent pour les réactions de transfert de groupement acétyle, et contrairement aux résultats obtenus pour les acides benzohydroxamiques, les valeurs de β_{GP} (-0,8 à -1) sont différentes des valeurs de β_N (0,2 à 0,7). Il en est de même pour la réaction de benzaldoximes syn avec les mêmes esters : des mesures effectuées dans le laboratoire du Professeur VILKAS ont permis de déterminer $\beta_N = 0,20$ pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle (23)

et $\beta_{GP} = -0,52$* dans les mêmes conditions expérimentales. Une valeur faible de β_{GP} était attendue pour ces oximes qui sont des oxyanions très basiques (par exemple pour la réaction de l'ion hydroxyle avec les acétates de phényle substitués, les mesures effectuées par BRUICE et coll. permettent de calculer $\beta_{GP} = -0,31$ (74)).

Des valeurs différentes de β en fonction du groupe entrant et du groupe partant ont été données par FAVA et coll. comme preuve d'un mécanisme SN 2 pour le transfert d'un groupement Ph_3C-S- (75) : ces auteurs pensent qu'une valeur absolue de β_{GP} supérieure à celle de β_N est incompatible avec l'hypothèse d'un composé d'addition intermédiaire parce que dans ce cas, quelle que soit l'étape limitante (formation ou décomposition de l'intermédiaire tétraédrique), il y a toujours davantage de formation de liaison que de rupture dans l'état de transition. Pour LAWLOR, des valeurs différentes de β_N et β_{GP} obtenues pour l'aminolyse de pyridines N-phosphorylées sont au contraire incompatibles avec un mécanisme SN 2, mais s'expliquent facilement dans l'hypothèse d'un composé intermédiaire d'addition, la formation et la rupture de liaison n'étant pas parallèles (76).

Il ne semble pas que la comparaison des β en fonction du nucléophile et du groupe partant permette de choisir entre un mécanisme avec composé intermédiaire d'addition et un mécanisme de substitution nucléophile concerté.

Ces paramètres ne sont caractéristiques que d'un substrat (β_N) ou d'un nucléophile donné (β_{GP}). Si la réaction se fait selon un mécanisme SN 2, nous pouvons raisonnablement penser que β_N est relié au degré de formation de liaison entre le carbone du groupement acyle et le nucléophile et β_{GP} reflète le degré de rupture de la liaison entre le carbone et le groupe partant. Mais dans l'hypothèse de l'intermédiaire tétraédrique, la signification de β

---

* Mesures effectuées par Mme G. GUILLOT.

dépend de l'étape limitante de la réaction : si la formation de l'intermédiaire est déterminante, β_N peut s'interpréter comme précédemment, mais β_{GP} devient l'influence de la basicité du groupe partant sur la formation de la liaison nucléophile-acyle ; si la décomposition de l'intermédiaire est l'étape lente de la réaction, β_{GP} mesure le degré de rupture de la liaison entre le carbonyle de l'ester et l'atome du groupe partant tandis que β_N représente l'influence de la structure du nucléophile à la fois sur la constante du préequilibre de formation et sur la vitesse de décomposition de l'intermédiaire.

CHAPITRE IV

"EFFET ∝" DANS LES ANIONS HYDROXAMATE ET N-METHYLHYDROXAMATE

Les acides hydroxamiques font partie d'une classe de nucléophiles qui montrent une réactivité exceptionnellement grande vis-à-vis de substrats variés, l'affinité pour le proton étant prise comme référence (31b, 32). EDWARDS et PEARSON ont remarqué que ces nucléophiles anioniques (anion peroxyde, hypochlorite, oximate, hydroxamate...) ou neutres (hydroxylamines, méthoxyamine, hydrazine...) (11) présentent la particularité de posséder une paire d'électrons libre sur l'atome adjacent (atome ∝) à celui qui réagit. Ils ont appelé "effet ∝" cette augmentation de réactivité. Tous les substrats ne présentent pas la même sensibilité à l'"effet ∝" et vis-à-vis des substrats étudiés (iodure de méthyle (77), bromacétate de sodium (78), tosylate de méthyle (79), vert malachite (80), bromure de benzyle (81), iodure d'allyle (82), chloro-1 dinitro-2,4 benzène (83), acétate de p-nitrophényle (20, 84), thiolester (85), benzonitrile (86)...) la grandeur de l'"effet ∝" semble dépendre de l'état d'hybridation du carbone et décroît dans l'ordre $sp > sp^2 > sp^3$. "L'effet ∝" a été mis en évidence également dans le cas des esters organophosphorés (voir p. 3), mais les données concernant les esters sulfoniques sont peu abondantes (87). Nous avons donc étudié la réaction des acides benzohydroxamiques et N-méthylbenzohydroxamiques avec les tosylates de p-nitrophényle et de dinitro-2,4 phényle.

Nous exposerons brièvement les explications proposées pour "l'effet ∝" et les facteurs dont il dépend. Puis, après avoir donné les résultats expérimentaux concernant la réaction des anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec les tosylates, nous examinerons, pour les acides hydroxamiques, la grandeur de "l'effet ∝" en fonction de la nature du substrat. Auparavant, nous commenterons les deux mécanismes proposés par HUDSON (56) pour la réaction des acides hydroxamiques et N-méthylhydroxamiques.

1- Deux mécanismes pour la réaction des acides hydroxamiques et N-méthylhydroxamiques.

Pour la réaction de bons nucléophiles avec l'acétate de p-nitrophényle, il est admis, dans l'hypothèse d'un composé d'addition que la formation de l'intermédiaire tétraédrique est l'étape lente. Le fait que le rapport des constantes de vitesse pour la réaction d'un acide hydroxamique avec les acétates de p-nitrophényle et p-nitrothiophényle est compris entre 4 et 5 tandis que les pK des groupes partants sont respectivement 7 et 4,57 (88) est en accord avec cette hypothèse, bien qu'il soit impossible de raisonner uniquement sur la basicité pour prévoir la réactivité de groupes partants aussi différents qu'un oxyanion et un thiolate*.

Vraisemblablement, l'étape limitante est la formation de l'éventuel intermédiaire tétraédrique pour tous les substrats étudiés car nous n'observons pas de rupture de pente dans les corrélations vitesse de réaction - structure du groupe partant lorsque le groupe partant devient moins bon (pK_{GP} variant de 6,68 à 10,50**); β_N représente donc le degré de formation de liaison entre le nucléophile et le groupe acyle (voir p.70).

Quel que soit le mécanisme de la réaction (composé intermédiaire d'addition ou SN 2), les acides hydroxamiques se distinguent des acides N-méthylhydroxamiques, du moins pour les substrats les plus réactifs (voir Fig. 2, 14, 19b), par un état de transition plus "tardif" (72) sur la coordonnée de réaction (β_N = 0,72 et 0,22 respectivement pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle). Ces deux types d'acides se différencient également

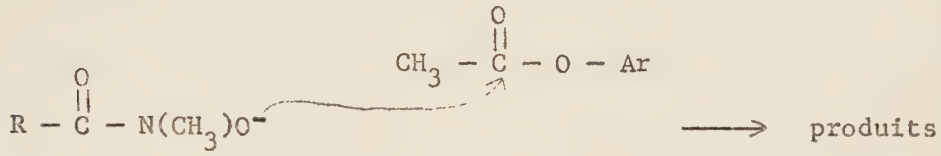
---

* Il en est de même de leur nucléophilie ; les anions thiolate sont de bien meilleurs nucléophiles que les phénates de même basicité car ils ne se placent pas sur les mêmes corrélations : pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle β = 0,76 pour les phénates (74) et β = 0,38 pour les thiolates (89). Les valeurs du paramètre A de la corrélation de type Brönsted [10] sont également différentes.

** Pour le domaine $pK_{GP} < 6,68$, voir p. 65.

pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle par leur enthalpie et entropie d'activation (tableau VIII). Ces observations suggèrent que le mécanisme n'est pas le même pour les deux types d'acides.

Pour les acides N-méthylbenzohydroxamiques, l'entité réagissante est nécessairement l'anion A_O^- :

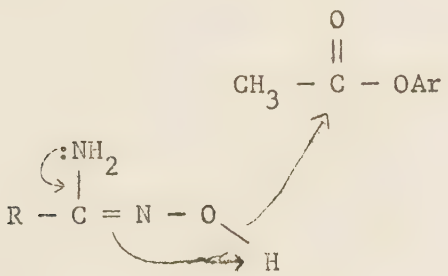


Pour les acides hydroxamiques non N-méthylés, HUDSON (56) a proposé un mécanisme de catalyse intramoléculaire, dans lequel l'entité réagissante serait l'anion A_N^-. Les arguments proposés par HUDSON sont les suivants :

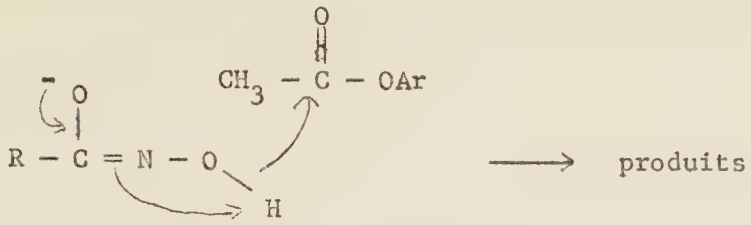
- la dissociation d'un acide R-CONHOH conduit principalement à l'anion $R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{-}{N}-OH$ (A_N^-)

- les structures de l'anion A_N^- et d'une amidoxime ($R-\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}=NOH$) sont isoélectroniques. Pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle, les anions hydroxamate et les amidoximes se placent sur la même corrélation de type Brönsted donc vraisemblablement le mécanisme de la réaction est le même pour les deux classes de nucléophiles.

- pour les amidoximes, le mécanisme de catalyse intramoléculaire proposé est le suivant (90) :



Ce mécanisme s'écrit pour les acides hydroxamiques :



Le mécanisme précédent permet d'expliquer la O-acylation de l'anion hydroxamate A_N^-. La différence des entropies d'activation pour les deux types d'acides hydroxamiques (N-méthylé ou non) est 17 à 18 u.e. (voir tableau VIII) (soit $T\Delta S^{\neq} = 5{,}25$ Kcal.mole^{-1} environ). Cette valeur a été donnée par LONG et SCHLAGER (91) pour la perte d'entropie provoquée par l'intervention d'une molécule supplémentaire dans l'état de transition. BRUICE et BENKOVIC (65) ont montré que pour les réactions de déplacement nucléophile sur les acétates de phényle, le terme $T\Delta S^{\neq}$ diminue d'une valeur comprise entre 4 à 6 Kcal.mole^{-1} lorsque l'ordre de la réaction augmente de une unité. La différence d'entropie d'activation observée pour les deux types d'acides hydroxamiques peut être due à une catalyse intramoléculaire pour les acides benzohydroxamiques et nos résultats sont tout à fait en accord avec le mécanisme proposé par HUDSON.

2- Origine de l'"effet α".

L'origine de l'"effet α" est actuellement inconnue. Les divers facteurs invoqués, variables suivant le nucléophile, ont été rassemblés par DIXON (92) et sont les suivants :

- polarisation de l'état de transition.
- changement de solvatation.
- catalyse générale basique intramoléculaire par la paire d'électrons libre portée par l'atome α.

- facteurs stabilisant les produits, donc l'état de transition.

- liaison hydrogène avec le substrat lorsque l'atome α porte un hydrogène au moins.

- stabilisation de l'état de transition par recouvrement des orbitales de la paire d'électrons libre.

- déstabilisation de l'état fondamental due à la répulsion entre les paires d'électrons portées par les deux atomes voisins, cette répulsion disparaissant lorsqu'une liaison covalente s'établit.

L'étude de ces facteurs a conduit BRUICE et coll. d'une part, et HUDSON d'autre part, à une même répartition des nucléophiles α en deux groupes, la composition des groupes étant très proche bien que les critères de classification soient différents pour les deux auteurs.

BRUICE et coll.(80) examinent les relations linéaires d'énergie libre entre les constantes de vitesse et les constantes d'équilibres de la réaction correspondante ou d'une réaction voisine. Si un nucléophile à "effet α" se corrèle avec les nucléophiles "non α", la diminution de l'enthalpie libre d'activation pour le nucléophile "α" est due à une valeur plus négative de l'enthalpie libre de la réaction. Cet équilibre plus favorable (origine thermodynamique de l'"effet α") peut avoir pour cause la déstabilisation des réactifs, la stabilisation des produits, ou la combinaison des deux facteurs. S'il s'agit de la stabilisation des produits, pour que la diminution d'enthalpie libre se reflète presque quantitativement sur l'enthalpie libre d'activation, il faut que l'état de transition ressemble davantage aux produits qu'aux réactifs, donc que le β de Brönsted soit grand. A cette classe de nucléophiles à "effet α" appartiennent l'hydroxylamine, la méthoxyamine, l'hydrazine, la semicarbazide.

Si la diminution de l'enthalpie libre d'activation est beaucoup plus

grande que la diminution de l'enthalpie libre de la réaction, "l'effet α " est un phénomène de l'état de transition et une déviation est observée dans les corrélations log k - log K. C'est le cas des anions peroxyde, hypochlorite, hydroxamate. La déviation de l'acide acétohydroxamique a été mise en évidence pour la corrélation entre le logarithme des constantes de vitesse de second ordre de la réaction d'oxyanions avec l'acétate de p-nitrophényle et la constante d'équilibre d'une réaction voisine : la réaction d'addition des mêmes nucléophiles à plusieurs aldéhydes (93).

Pour HUDSON (94), "l'effet α " peut être dû à la répulsion $p_\pi - p_\pi$ entre les orbitales occupées par les doublets des deux atomes voisins. Au cours d'une réaction chimique, une des orbitales p_π forme une liaison σ, ce qui diminue la répulsion, l'interaction $\sigma - p_\pi$ étant plus faible qu'une interaction $p_\pi - p_\pi$. Les nucléophiles présentant cette déstabilisation à l'état fondamental sont les anions peroxyde, hypochlorite, anion dithiolate, anion N-méthylhydroxamate. Cette catégorie de nucléophiles doit présenter "l'effet α " quel que soit le substrat (saturé ou insaturé).

Quand les nucléophiles peuvent adopter une conformation telle que la répulsion $p_\pi - p_\pi$ ou $sp^3 - sp^3$ est faible, "l'effet α " est dû à une catalyse intramoléculaire stabilisant l'état de transition. A cette catégorie appartiennent l'hydroxylamine, l'hydrazine, les disulfures acycliques, les amidoximes, les anions hydroxamate et α-cétooximate.

3- Explication de "l'effet α " par KLOPMAN et par HUDSON.

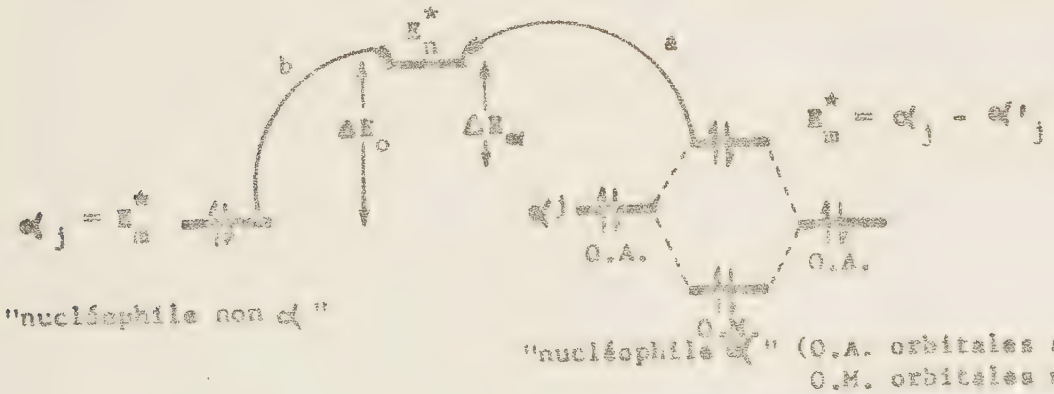
A partir du traitement de la réactivité basé sur les perturbations polyélectroniques, KLOPMAN et coll. (78) donnent une explication de "l'effet α" faisant intervenir la théorie de contrôle de réaction par effet de charge ou par effet d'orbitales frontières, et permettant d'utiliser l'équation d'EDWARDS

(95) (connue également sous le nom d'échelle oxybase de Davis (96))* pour prédire l'augmentation de réactivité d'un nucléophile "α". Ils décrivent le changement d'énergie libre, dans un solvant donné par une équation du type :

$$\Delta G^{\neq} = k_1 q_r q_s + \frac{k_2}{E_m^* - E_n^*} \qquad [48]$$

dans laquelle q_r et q_s sont les charges portées par les atomes nucléophile et électrophile respectivement, E_m^* l'énergie de l'orbitale occupée la plus haute (HOMO) dans le nucléophile, E_n^* l'énergie de l'orbitale vacante la plus basse dans l'électrophile (LUMO) (orbitales frontières) ; k_1 et k_2 dépendent des réactifs et des conditions expérimentales. Si le deuxième terme de l'équation [48] est négligeable devant le premier, la réaction est sous contrôle de charge; elle est sous contrôle d'orbitales frontières si le deuxième terme est prépondérant.

Dans le cas de supernucléophiles (nucléophiles à "effet α"), d'après KLOPMAN, la réactivité accrue est due à l'augmentation de l'énergie E_m^* par rapport à un nucléophile "non α". Cet accroissement d'énergie est obtenu par combinaison des orbitales atomiques des deux atomes voisins contenant les doublets libres :



---

* Pour une mise au point sur les différentes équations empiriques et les théories permettant de décrire et prévoir la réactivité nucléophile, voir la réf. (97).

Puisque $\Delta E_{\alpha} < \Delta E_{o}$, le terme représentant le contrôle d'orbitales frontières est plus grand pour les nucléophiles "α" (ΔE_{α}) que pour les nucléophiles "non α" (ΔE_{o}). Le processus a) demande moins d'énergie que le processus b), il est plus rapide. D'après l'échelle oxybase dans laquelle k_o est la vitesse pour la réaction de l'eau prise comme référence et k celle du nucléophile X^- :

$$\log k/k_o = \alpha E + \beta H$$

avec $E = \mathcal{E}_o + 2{,}60$ ($2\,X^- \rightleftharpoons X_2 + 2\,e^-$. $\mathcal{E}°$)

$H = pK + 1{,}74$ ($X^- + H^+ \rightleftharpoons XH$ pK)

α mesure la tendance de l'électrophile à accepter des électrons, donc à former une liaison covalente. β est relié à la disponibilité de la charge sur l'électrophile, donc à la capacité de coordiner un atome (former une liaison). α/β mesure la tendance de la réaction a être sous contrôle d'orbitales frontières et β représente le degré de formation de liaison dans l'état de transition. Pour qu'il y ait supernucléophilie, il faut que le nucléophile "α" participe largement à la formation de l'état de transition : il faut que α/β soit grand (contrôle d'orbitales frontières important) et β grand (formation de liaison importante dans l'état de transition).

HUDSON (98), en appliquant l'équation [48] d'une part à la réaction d'un nucléophile à "effet α" puis d'un nucléophile "non α" avec un substrat donné, d'autre part à la réaction des mêmes nucléophiles avec un proton, établit une relation du type :

$$\text{"effet } \alpha\text{"} = \log \frac{k_o}{k_\alpha} = C\beta \frac{\alpha'_j}{\alpha_j^2} \qquad [49]$$

k_α et k_o étant les constantes de vitesse caractérisant un nucléophile "α" et un nucléophile "non α" de même basicité. C dépend de la réaction. β est le paramètre des corrélations de type Brönsted pour les nucléophiles de référence. α_j et α'_j sont des énergies indiquées sur le schéma précédent.

D'après l'équation [49], l'"effet α" augmente avec le β de Brönsted, avec la répulsion électronique dans le nucléophile (α'_j)(cette répulsion dépend de la conformation du nucléophile), et décroît avec l'énergie de l'orbitale occupée la plus haute du nucléophile (α_j)(donc avec le potentiel d'ionisation du nucléophile).

Nous avons voulu examiner, pour les acides hydroxamiques, la relation entre la valeur du paramètre β des corrélations de Brönsted et la grandeur de l'"effet α" en faisant varier la nature de l'atome électrophile. Nous avons choisi des réactions pour lesquelles la basicité du nucléophile est le facteur dominant dans la détermination des vitesses (condition indispensable pour que "l'effet α" existe, d'après ce qui précède) : il s'agit de la substitution sur le carbone d'un carbonyle, sur le phosphore et le soufre tétracoordinés (97). En ce qui concerne le carbone et le phosphore, nous avons rassemblé les données de la littérature, auxquelles nous avons joint nos résultats relatifs aux acétates de p-nitrophényle ; dans le cas du soufre, aucune étude systématique n'ayant été faite avec des nucléophiles "α", nous avons effectué un travail dont nous allons exposer les résultats.

4- Réaction des acides benzohydroxamiques et N-méthylbenzohydroxamiques avec les tosylates de dinitro-2,4 phényle et p-nitrophényle. Influence du nucléophile.

Nous avons suivi la réaction : (Ts = p-CH_3-C_6H_4-$\overset{O}{\underset{O}{\overset{\|}{\underset{\|}{S}}}}$-)

$$\underset{(AH)}{p\text{-}X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}N(R)OH} + \underset{(E)}{TsOAr} \longrightarrow ArOH + p\text{-}X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}N(R)OTs$$

avec R = CH_3 X = CH_3O, CH_3, Cl, NO_2 et Ar = NO_2-4 C_6H_4, di NO_2-2,4 C_6H_3

et R = H X = NH_2, H, Cl et Ar = NO_2-4 C_6H_4, di NO_2-2,4 C_6H_3

Des mesures ont également été faites avec l'acide dinitro-3,5 benzohydroxamique et les deux esters sulfoniques.

Nous avons suivi par une méthode spectrophotométrique l'apparition du dinitro-2,4 phénate ou du p-nitro-phénate dans les conditions d'un pseudo-premier ordre.

La réaction de substitution nucléophile sur le noyau aromatique ne se fait pas, la concentration en phénate au temps infini étant à peu près égale à la concentration initiale en ester.

La vitesse de solvolyse de l'ester est négligeable devant la vitesse de réaction des anions hydroxamate dans tous les cas étudiés.

Nous observons un premier ordre par rapport à l'ester et par rapport à l'anion hydroxamate ou N-méthylhydroxamate (A^-).

Les constantes de vitesse de deuxième ordre, rapportées à l'anion, ainsi que celle déterminée pour le p-chlorophénate dans les mêmes conditions (ce composé servira de nucléophile de référence, cf. paragraphe suivant) sont rassemblées dans le tableau XIV pour la réaction avec le tosylate de dinitro-2,4 phényle et dans le tableau XV pour la réaction avec le tosylate de p-nitrophényle.

Sur la Fig. 21, nous avons porté le logarithme de la constante de vitesse en fonction du pK_a du nucléophile, pour la réaction des anions N-méthylhydroxamate avec les tosylates de dinitro-2,4 phényle et p-nitrophényle (courbes 1 et 1') et la réaction des anions hydroxamate avec les mêmes esters (courbes 2 et 2'). Les équations des droites obtenues sont :

$$\log k_{A^-} = -2,07 + 0,39\ pK_a \quad (r=0,9917)(\text{courbe } 1)$$
$$\log k_{A^-} = -4,24 + 0,60\ pK_a \quad (r=0,9996)(\text{courbe } 2)$$
$$\log k_{A^-} = -5,04 + 0,39\ pK_a \quad (r=0,9872)(\text{courbe } 1') \qquad [50]$$
$$\log k_{A^-} = -4,73 + 0,39\ pK_a \quad (r=0,9873)(\text{courbe } 2')$$

Vis-à-vis de ces esters sulfoniques, les anions N-méthylhydroxamate sont plus réactifs que les anions hydroxamate : l'ordre de nucléophilie entre

TABLEAU XIV

Constantes de vitesse pour la réaction des acides N-méthylbenzohydroxamiques, benzohydroxamiques et du chloro-4 phénol avec le tosylate de dinitro-2,4 phényle, à 25°C, dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v, μ = 0,08.

Substituant	pK_a ± 0,02	pH ± 0,02	k_{A^-} ($M^{-1}.s^{-1}$)	k_{A^-} moyen	log k_{A^-}
Acides N-méthylbenzohydroxamiques					
CH_3O-4	8,79	7,87 7,91 8,24 8,49	23,00 22,72 17,25 25,30	23,0	1,36
CH_3-4	8,72	7,91 8,14 8,47 8,48	22,62 22,74 24,35 23,76	23,4	1,37
Cl-4	8,43	7,66 7,85 7,87 7,88 8,47	14,77 18,28 19,86 16,98 14,27	16,8	1,23
NO_2-4	8,11	7,70 7,95 7,96 8,47	13,70 13,13 13,76 11,60	13,0	1,11
Acides benzohydroxamiques					
NH_2-4	9,38	7,63 7,67 7,73 8,53	26,53 25,45 25,11 25,80	25,7	1,41
H	8,84	7,67 7,90 8,51	11,54 11,80 11,40	11,6	1,06
Cl-4	8,60	7,61 7,81 8,56	8,37 8,33 8,33	8,3	0,92
di NO_2-3,5	7,69	7,64 7,72 7,72 8,48	2,14 2,90 2,32 2,58	2,48	0,39
chloro-4-phénol					
	9,42(*)	8,91 8,96	0,265 0,247	0,26	-0,59

(*) pK_a déterminé dans l'eau (99).

TABLEAU XV

Constantes de vitesse pour la réaction des acides N-méthylbenzohydroxamiques et benzohydroxamiques avec le tosylate de nitro-4 phényle, à 25°C, dans un mélange éthanol-eau 12 % v/v.

Substituant	pK_a ± 0,02	pH ± 0,02	$10^2 \times k_{A^-}$ ($M^{-1}.s^{-1}$)	$10^2 \times k_{A^-}$ moyen	log k_{A^-}
Acides N-méthylbenzohydroxamiques					
CH_3O-4	8,79	10,58 10,86	2,78 2,42	2,60	-1,59
CH_3-4	8,72	10,75	2,35		-1,63
Cl-4	8,60	10,68 10,91	1,48 1,69	1,58	-1,79
NO_2-4	8,11	10,77	1,41		-1,85
Acides benzohydroxamiques					
NH_2-4	9,38	10,93	3,86		-1,41
H	8,84	11,20	2,46		-1,61
Cl-4	8,60	10,82	1,59		-1,80
di·NO_2-3,5	7,69	10,98	0,84		-2,07

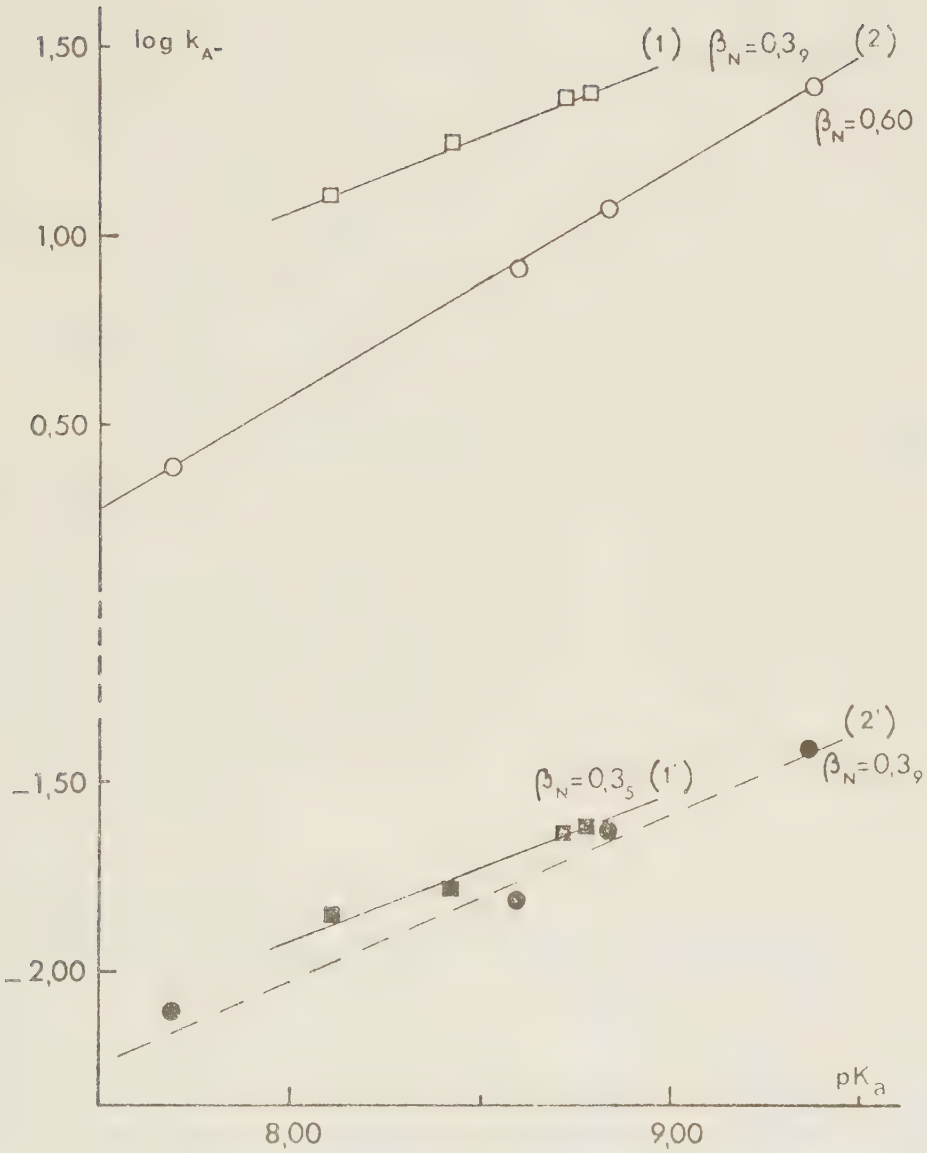


FIGURE 21

Corrélation entre le logarithme de la constante de vitesse rapportée à l'anion (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) et le pK de l'acide correspondant déterminés dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v), à 25°C, μ = 0,08.

□ et ■ anion N-méthylbenzohydroxamate (1) et (1')
○ et ● anion benzohydroxamate (2) et (2').

(1) et (2) réaction avec le tosylate de dinitro-2,4 phényle
(1') et (2') réaction avec le tosylate de nitro-4 phényle.

les deux types d'anions a été inversé par rapport à celui observé pour les anions les plus basiques vis-à-vis de l'acétate de p-nitrophényle (voir Fig. 17). Dans le cadre du principe HSAB, ces résultats pourraient s'interpréter par le fait qu'un tosylate est un substrat plus dur qu'un acétate, et l'anion $p\text{-}X\text{-}C_6H_4\text{-}CO\text{-}N(CH_3)\text{-}O^-$ dans lequel la charge est plus concentrée (anion relativement dur) réagirait plus vite que l'anion $p\text{-}X\text{-}C_6H_4\text{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{-}\overset{-}{N}\text{-}OH$ (anion probablement plus mou) (100).

Sur la Fig. 21, nous voyons que les pentes β_N des droites obtenues pour les anions N-méthylbenzohydroxamate (1) et (1') et benzohydroxamate (2) et (2') sont peu différentes, contrairement à ce que nous avons observé pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle.

Pour un type de nucléophile donné (anion hydroxamate ou anion N-méthylhydroxamate), si β_N semble peu dépendre du pK_a du groupe partant*, il n'en est pas de même de la réactivité : la différence de réactivité vis-à-vis des tosylates de dinitro-2,4 phényle (DNPOTs) et de nitro-4 phényle (PNPOTs) est beaucoup plus grande que celle observée pour les acétates de dinitro-2,4 phényle (DNPA) et nitro-4 phényle (PNPA) (voir tableau XVI).

TABLEAU XVI

Différence de sensibilité à la nature du groupe partant de la réaction des tosylates et des acétates de phényle avec les anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate .

	$C_6H_5\text{-}CO\text{-}NHOH$	$CH_3O\text{-}4\ C_6H_4\text{-}CON(CH_3)OH$
$\log \frac{k_{DNPOTs}}{k_{PNPOTs}}$	2,67	2,95
$\log \frac{k_{DNPA}}{k_{PNPA}}$	1,06	1,47

* Nous n'avons utilisé que deux groupes partants mais les résultats de VIZGERT (71) confirment cette observation.

Cette plus grande sensibilité de la réaction des esters sulfoniques à la nature du groupe partant, par rapport à celle des esters d'acides carboxyliques, a déjà été observée par VIZGERT qui a comparé la réactivité des composés $X\text{-}C_6H_4\text{-}CO_2\text{-}C_6H_4\text{-}Y$ et $X\text{-}C_6H_4\text{-}SO_3\text{-}C_6H_4\text{-}Y$ (71). Ce phénomène a été interprété par l'influence plus grande de la polarité de la liaison S-O dans le contrôle de la réaction pour les esters sulfoniques. Il peut également signifier que le "nivellement" observé dans la corrélation log k - pK_{GP} pour la réaction avec les acétates de phényle lorsque le pK du groupe partant devient faible n'existe pas pour les tosylates.

5- Relation entre "l'effet α" et le paramètre β_N de la corrélation de Brönsted pour les anions hydroxamate.

L'augmentation de réactivité peut dépendre largement du choix de la référence et diverses mesures de "l'effet α" ont été proposées. EDWARDS et PEARSON (11) mesurent les déviations par rapport à la droite définie par l'équation d'EDWARDS. Souvent, le nucléophile "α" est comparé à un nucléophile de même structure (HOO^- et HO^- (101), $H_2N\text{-}NH_2$ et NH_3 (65)). La définition la plus généralement utilisée est la déviation par rapport à la corrélation de type Brönsted établie pour les nucléophiles "non α" de même structure (31b,93,94). Si les pentes des corrélations sont différentes pour les nucléophiles α et les nucléophiles de référence, on peut rendre compte de la variation de "l'effet α" en fonction du pK_a du nucléophile en calculant la différence des équations des corrélations obtenues pour les deux types de nucléophiles.

$$\log k_\alpha = a_\alpha + \beta_\alpha \, pK_a$$

$$\log k_o = a_o + \beta_o \, pK_a$$

$$\text{"effet } \alpha\text{"} = \log k_\alpha - \log k_o = a_\alpha - a_o + (\beta_\alpha - \beta_o) \, pK_a \qquad [51]$$

Pour la réaction des anions hydroxamate, nous prendrons comme référence les phénates de même basicité.

Nous avons rassemblé dans le tableau XVII les constantes de vitesse de réaction des anions benzohydroxamate, et celles des phénates de référence avec différents substrats, pour lesquels les pentes β_N des corrélations de type Brönsted en fonction du nucléophile sont connues. Nous voyons dans le tableau XVII et sur la Fig. 22 que "l'effet α" défini par $\log \frac{k_{A^-}}{k_{ArO^-}}$ pour deux nucléophiles (anion hydroxamate et phénate) de même pK_a augmente avec β_N. Cette variation parallèle de "l'effet α" et de β_N théoriquement justifiée par KLOPMAN et par HUDSON (voir paragraphe 3 de ce chapitre), a souvent été observée (70,104).

Cependant, pour relier la grandeur de "l'effet α" au degré d'avancement de la réaction dans l'état de transition, il faudrait porter $\log \frac{k_{A^-}}{k_{ArO^-}}$ en fonction de $\beta_N / \beta_{N\ max}$ (36,104) (voir p. 14), ce qui est actuellement impossible, la valeur β_{max} étant connue pour le transfert du groupement acétyle (36) et phosphoryle (105) seulement. D'autre part, les pentes β_N des corrélations de Brönsted pour les acides hydroxamiques et les phénols étant quelquefois différentes, il serait plus satisfaisant d'utiliser l'équation [51] pour définir "l'effet α" si toutes les valeurs de β_N nécessaires avaient été déterminées.

Pour les acides N-méthylbenzohydroxamiques, le nombre de données concernant divers substrats est trop faible pour que nous puissions corréler β_N et "l'effet α".

6- Conclusion.

"L'effet α" n'ayant pas la même origine pour les anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate, et ces anions réagissant suivant deux mécanismes différents, les facteurs influençant leur réactivité peuvent ne pas être les mêmes.

TABLEAU XVII

Constantes de vitesse (k_{A^-} en $M^{-1}.s^{-1}$) et pente des corrélations de Brönsted (β) pour la réaction d'acides benzohydroxamiques et de phénols avec divers substrats

Substrat	X-C$_6$H$_4$-CONHOH (AH)				X-C$_6$H$_4$-OH (ArOH)				$\log \frac{k_{A^-}}{k_{ArO^-}}$
	X	$\log k_{A^-}$	β_N	Réf.	X	$\log k_{A^-}$	β_N	Réf.	
C$_6$H$_5$-CH$_2$Br I	H		0,30	(a)			0,29	(a)	1
CH$_3$CO-C$_6$H$_4$-NO$_2$ II	NH$_2$-4	1,95	0,72	(b)	Cl-4	-0,17	0,76	(c)	2,12
CH$_3$CO-C$_6$H$_3$(NO$_2$)-NO$_2$ III	NH$_2$-4	2,96		(b)	Cl-4	0,98	0,56	(c)	1,98
(CH$_3$)$_2$CH-O-P(=O)(CH$_3$)-F IV	H	1,23	0,80	(d)	$CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3$ -2	-0,76	0,59	(e)	1,99
O$_2$N-C$_6$H$_4$-O-P(=O)(CH$_3$)-O$^-$ V			0,65	(f)	H			(f)	2,60
CH$_3$-C$_6$H$_4$-S(=O)$_2$-O-C$_6$H$_3$(NO$_2$)-NO$_2$ VI	NH$_2$-4	1,41	0,6	(b)	Cl-4	-0,59		(b)	2,00

(a) (81) ; (b) cette étude ; (c) (24) ; (d) (16) ; (e) (102) ; (f) (103).

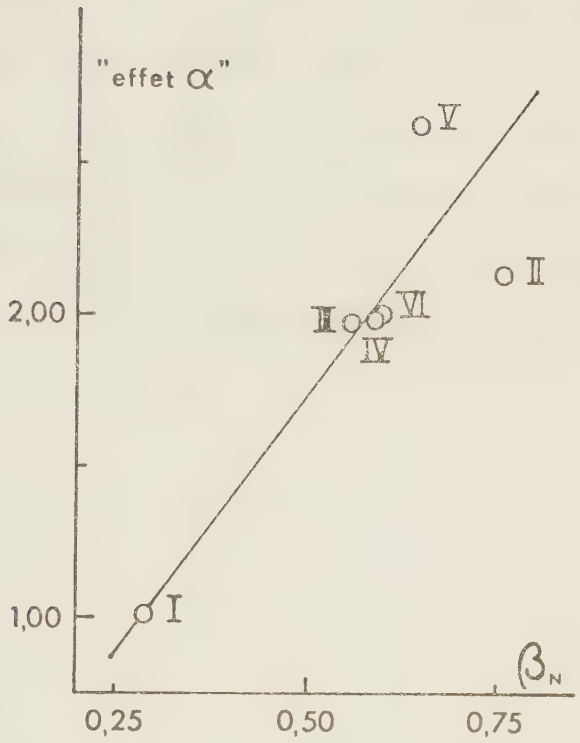


FIGURE 22

Relation entre "l'effet α " et β_N pour la réaction d'anions hydroxamate avec divers substrats (voir tableau XVII pour le substrat correspondant au numéro).

Selon la nature du substrat et la basicité du nucléophile, celui qui présente "l'effet α" le plus grand peut être soit un anion hydroxamate, soit un anion N-méthylhydroxamate.

Dans tous les cas envisagés, la nucléophilie d'un anion benzohydroxamate est environ 100 fois plus grande que celle d'un phénate de même basicité (voir tableau XVII). Cette augmentation de réactivité par rapport à un nucléophile "non α" est supérieure à celle de l'hydrazine (30 à 50 fois plus réactive que la glycyl-glycine vis-à-vis des esters aryliques (104)) et voisine de celle de l'anion peroxyde (77 fois plus réactif que l'ion hydroxyle vis-à-vis de l'acétate de p-nitrophényle (101)). Cependant, "l'effet α" le plus important observé jusqu'à présent se manifeste dans la réaction de l'anion peroxyde avec le benzonitrile : cet anion réagit 1200 fois plus rapidement que l'ion hydroxyle dans l'eau à 25°C (101), et réagirait 66000 fois plus vite dans l'acétone-eau 50 % (86 ; voir cependant 101).

C O N C L U S I O N

Les acides hydroxamiques avaient été étudiés surtout comme réactivateurs de l'acétylcholinestérase inhibée par des composés organophosphorés ou comme antagonistes de ces composés. Pour cette raison, leurs réactions avec des phosphates et des phosphonates sont beaucoup mieux connues que ne l'est leur comportement vis-à-vis des carboxylates et sulfonates.

Nous avons effectué une étude cinétique de la réactivité nucléophile d'hydroxamates et N-méthylhydroxamates vis-à-vis d'esters carboxyliques activés, puis de tosylates dans un travail plus sommaire.

Dans tous les cas étudiés, la vitesse est proportionnelle aux concentrations en ester et en anion hydroxamate (ou N-méthylhydroxamate), la constante de vitesse de second ordre (k_{A^-}) étant liée à la basicité du nucléophile (pK_a) par une relation du type Brönsted [8] :

$$k_{A^-} = G \left(\frac{1}{K_a}\right)^{\beta_N}$$

A pH constant, pour des concentrations initiales en ester et en acide hydroxamique données, la constante de vitesse de second ordre et la concentration en anion varient en sens inverse en fonction de la basicité de l'anion et il existe pour chaque pH un pK_a optimal de l'acide hydroxamique auquel la vitesse est maximale. Ce pK_a optimal est donné par la relation [24] :

$$pK_{a\ (opt)} = pH + \log \frac{\beta_N}{1 - \beta_N}$$

β_N étant le paramètre de la corrélation de type Brönsted. Pour la réaction avec l'acétate de p-nitrophényle, la réactivité maximale au pH physiologique (7,2) est effectivement observée dans la série benzohydroxamique avec un acide de $pK_a = 7,7$ ($\beta_N = 0,72$). Dans la série des acides hydroxamiques N-méthylés ($\beta_N = 0,22$), l'acide le plus réactif devrait avoir, d'après l'équation [24] un pK_a de 6,7 et une vitesse de réaction (calculée d'après les équations [6] [11] et [28]) environ dix fois supérieure à la réactivité maximale trouvée pour les acides hydroxamiques non méthylés. Ces résultats sont vraisemblablement

directement transposables aux réactions de ces nucléophiles avec les esters organophosphorés, car d'une part vis-à-vis de ces esters, comme vis-à-vis des esters carboxyliques, la basicité est le facteur prépondérant qui détermine la réactivité nucléophile ; d'autre part, la valeur $\beta = 0,8$ (16) pour la réaction des anions benzohydroxamate avec le sarin est proche de celle obtenue pour la réaction de ces anions avec l'acétate de p-nitrophényle. Il est donc possible que les anions N-méthylhydroxamate se révèlent être de meilleurs réactivateurs de l'acétylcholinestérase inhibée par les organophosphorés, car en plus de leur efficacité plus grande, ils présentent, par rapport aux anions hydroxamate, l'avantage de ne pas donner lieu à la transposition de Lossen conduisant aux isocyanates toxiques pour tout organisme vivant.

L'étude comparée de la réaction d'anions benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec des acétates de phényle substitués nous a permis de préciser la différence de comportement de ces deux types d'anions. Pour la réaction des anions benzohydroxamate, les sensibilités de la réaction au pK_a du nucléophile (β_N) et à celui du groupe partant (β_{GP}) sont à peu près égales, ce qui est le cas généralement observé pour les réactions de transfert du groupement acétyle (72). Il n'en est pas de même pour la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate pour lesquels β_N est plus faible que β_{GP}. Des valeurs identiques ou différentes de β_N et β_{GP} peuvent être interprétées aussi bien dans l'hypothèse d'un mécanisme avec formation d'un intermédiaire tétraédrique que dans celle d'un processus concerté de type SN2 (voir chapitre III) et ne permettent pas de savoir lequel de ces deux mécanismes décrit le mieux la réaction.

Bien que nous n'ayons pas la possibilité de prouver la structure de l'anion hydroxamate réagissant (il existe pour cet anion trois structures possibles), les paramètres d'activation déterminés pour la réaction des anions

benzohydroxamate et N-méthylbenzohydroxamate avec l'acétate de p-nitrophényle sont suffisamment dissemblables pour que nous puissions admettre que ces deux types d'anions réagissent suivant deux mécanismes différents. La valeur de l'entropie d'activation négative et beaucoup plus grande pour la réaction des anions N-méthylés est en accord avec le mécanisme par catalyse générale basique intramoléculaire proposé par HUDSON (56) pour les anions hydroxamate non méthylés sur l'azote.

"l'effet α " (11) (augmentation de la réactivité par rapport à un nucléophile de même type ne possédant pas d'hétéroatome à paire d'électrons libre en α de l'atome nucléophile) est du même ordre de grandeur pour les deux types d'anions (facteur 100 d'après cette étude pour la réaction avec les acétates de phényle). Mais selon HUDSON il aurait une origine différente : il s'agirait de la déstabilisation de l'état fondamental par répulsion des paires d'électrons portées par les deux atomes adjacents dans le cas des anions N-méthylhydroxamate, et d'une catalyse intramoléculaire dans le cas des anions hydroxamate, soit respectivement un phénomène thermodynamique et un phénomène d'état de transition d'après les critères de classification des "nucléophiles α " selon BRUICE (80). Dans le cas des anions hydroxamate nous avons vérifié sur six substrats différents (à l'aide des résultats de ce travail et des valeurs de la littérature ; voir tableau XVII) que "l'effet α " est, selon les prévisions de KLOPMAN (78) et de HUDSON (98), d'autant plus grand que β_N est grand, donc que le "nucléophile α " participe largement à la structure de l'état de transition. Il serait intéressant de savoir s'il en est de même pour la réaction des anions N-méthylbenzohydroxamate, ce qui nécessiterait la détermination dans cette série des coefficients β_N vis-à-vis d'un certain nombre de substrats variés.

P A R T I E E X P E R I M E N T A L E

Dans ce chapitre, nous allons décrire la préparation et l'identification des réactifs, ainsi que l'analyse des produits. Puis nous exposerons la méthode de détermination des constantes de dissociation et des constantes de vitesse.

I. PREPARATION ET IDENTIFICATION DES REACTIFS.

1) Acides.

Acides hydroxamiques.

Tous les acides hydroxamiques, à l'exception de l'acide dinitro-3,5 benzohydroxamique, ont été préparés selon la méthode générale d'acylation de l'hydroxylamine par les esters des acides carboxyliques correspondants (2-4). Nous avons suivi le mode opératoire décrit par HAUSER et RENFROW (106) pour la synthèse des acides benzohydroxamiques et cinnamohydroxamiques, celui de FISHBEIN et coll.(107) pour l'acide acétohydroxamique. L'application de la méthode générale au dinitro-3,5 benzoate de méthyle dans le méthanol conduit à la N,O-diacylhydroxylamine. Nous avons donc préparé cet acide par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur le chlorure de dinitro-3,5 benzoyle, en présence de triéthylamine, dans le chloroforme selon le mode opératoire décrit par STOLBERG, MOSHER et WAGNER-JAUREGG (108).

Acides N-méthylhydroxamiques.

Ces acides ont été préparés selon le mode opératoire décrit par EXNER (54), par acylation dans l'eau, en présence de base (carbonate de sodium) de 0,05 mole de chlorhydrate de N-méthylhydroxylamine par 0,1 mole de chlorure d'acide. La N-méthyl N,O-bis benzoylhydroxylamine qui se forme est isolée et hydrolysée par une solution d'éthylate de sodium ; après acidification, l'acide N-méthylhydroxamique est extrait et recristallisé.

Acides O-méthylhydroxamiques.

Ces acides ont été préparés par alkylation du sel de sodium de l'acide hydroxamique correspondant par l'iodure de méthyle (109) ou le sulfate de méthyle, dans une solution aqueuse diluée de soude. Après acidification, l'acide précipite. Il est recristallisé jusqu'à ce que la réaction avec le chlorure ferrique soit négative.

Identification des acides.

Les acides hydroxamiques, N-méthylhydroxamiques et O-méthylhydroxamiques ont été identifiés par leur point de fusion, analyse élémentaire et spectres I.R. (47-48) (bandes amide vers 1650 et 1550 cm^{-1}, vibration N-H à 3100 cm^{-1} et O-H vers 3300 cm^{-1} pour les acides hydroxamiques). Les acides hydroxamiques et N-méthylhydroxamiques donnent avec le chlorure ferrique un complexe rouge pourpre stable entre pH 1 et 3,5, formé d'une mole d'acide et d'un ion ferrique et dont le maximum d'absorption est situé entre 510 et 540 nm ; aux pH plus élevés, d'autres complexes se forment : complexe entre deux moles d'acide et un ion ferrique à pH 3,5-4 (λ_{max} = 480 nm), complexe entre trois moles d'acide et un ion ferrique à pH 4-8 (λ_{max} = 440 nm) (110). Les acides O-méthylhydroxamiques ne donnent pas ces complexes.

Les points de fusion des acides préparés sont indiqués dans le tableau XVIII.

Les constantes physiques et les données analytiques des acides hydroxamiques non décrits précédemment sont consignés dans le tableau XIX. Sur les Fig. 23 et 24 sont reproduits les spectres U.V. de ces acides et de leurs anions.

TABLEAU XVIII

Point de fusion des acides benzohydroxamiques, cinnamohydroxamique, N-méthyl et O-méthylbenzohydroxamiques décrits dans la littérature.

Substituant		F °C (*)	F °C (Litt.)	Réf.
		Acides benzohydroxamiques		
p-H_2N	2	185	185	(13)
m-CH_3	3	119	119-120	(109)
p-CH_3O	4	163	163	(13)
H	5	126-127	125-128	(106)
m-Cl	6	166	166	(42)
m-Br	7	181	175-176,5	(111)
p-Cl	8	185	185	(13)
p-O_2N	9	186	186	(13)
o-HO	10	168	169	(112)
		Acide cinnamohydroxamique		
H	13	119,5	119,5	(113)
		Acides N-méthylbenzohydroxamiques		
p-CH_3O	4b	108	108	(51)
p-CH_3	3'b	122	122	(54)
p-Cl	8b	116	116	(54)
p-O_2N	9b	180	180	(54)
		Acide O-méthyl p-nitro benzohydroxamique		
p-O_2N	9a	180	180	(54)

(*) Points de fusion déterminés dans un capillaire.

TABLEAU XIX

Points de fusion et données analytiques des acides trans-cinnamohydroxamiques ($X-C_6H_4-CH=CH-CONHOH$), dinitro-3,5 benzohydroxamique et O-méthyl p-méthoxybenzohydroxamique non décrits dans la littérature.

bstituant		Solvant de recristallisation	F °C (*)	Données analytiques
				Acides cinnamohydroxamiques
				Analyses :
$-CH_3O$	12	alcool-hexane	143(**)	$C_{10}H_{11}O_3N$: Calc. % : C 62,16 H 5,74 O 24,85 N 7,25 ; Tr. : 62,16 5,70 25,09 7,28
p-Cl	14	acétate d'éthyle	163,5	$C_9H_8O_2NCl$: Calc. % : C 54,71 H 4,08 O 16,10 N 7,09 Cl 17,87 ; Tr. : 54,54 4,01 16,25 6,89 18,14
-Br	15	acétate d'éthyle	164	$C_9H_8O_2NBr$: Calc. % : C 44,65 H 3,33 O 13,22 N 5,79 ; Tr. : 44,81 3,49 12,93 5,80
$-O_2N$	16	acétate d'éthyle	déc 172	$C_9H_8O_4N_2$: Calc. % : C 51,92 H 3,87 O 30,74 N 13,46 ; Tr. : 52,07 4,03 30,62 13,34
$-O_2N$	17	acétonitrile	déc 160	$C_9H_8O_4N_2$: Calc. % : C 51,92 H 3,87 O 30,74 N 13,46 ; Tr. : 52,13 3,72 30,59 13,76
-F	18	chloroforme	146-147	$C_9H_8O_2NF$: Calc. % : C 59,66 H 4,45 N 7,73 ; Tr. : 59,62 4,69 7,60
				Acide dinitro-3,5 benzohydroxamique
	11	chloroforme	déc 160	$C_7H_5O_6N_3$: Calc. % : C 37,01 H 2,22 O 42,27 N 18,50 ; Tr. : 39,11 2,81 39,33 18,65
				Acide O-methyl p-methoxybenzohydroxamique
	4a	acétone-hexane	105	RMN : $CDCl_3$ en ppm : 3,87 (s, 6, $2CH_3$)

(*) Points de fusion déterminés dans un capillaire

(**) Préparé récemment F = 138-140° (114).

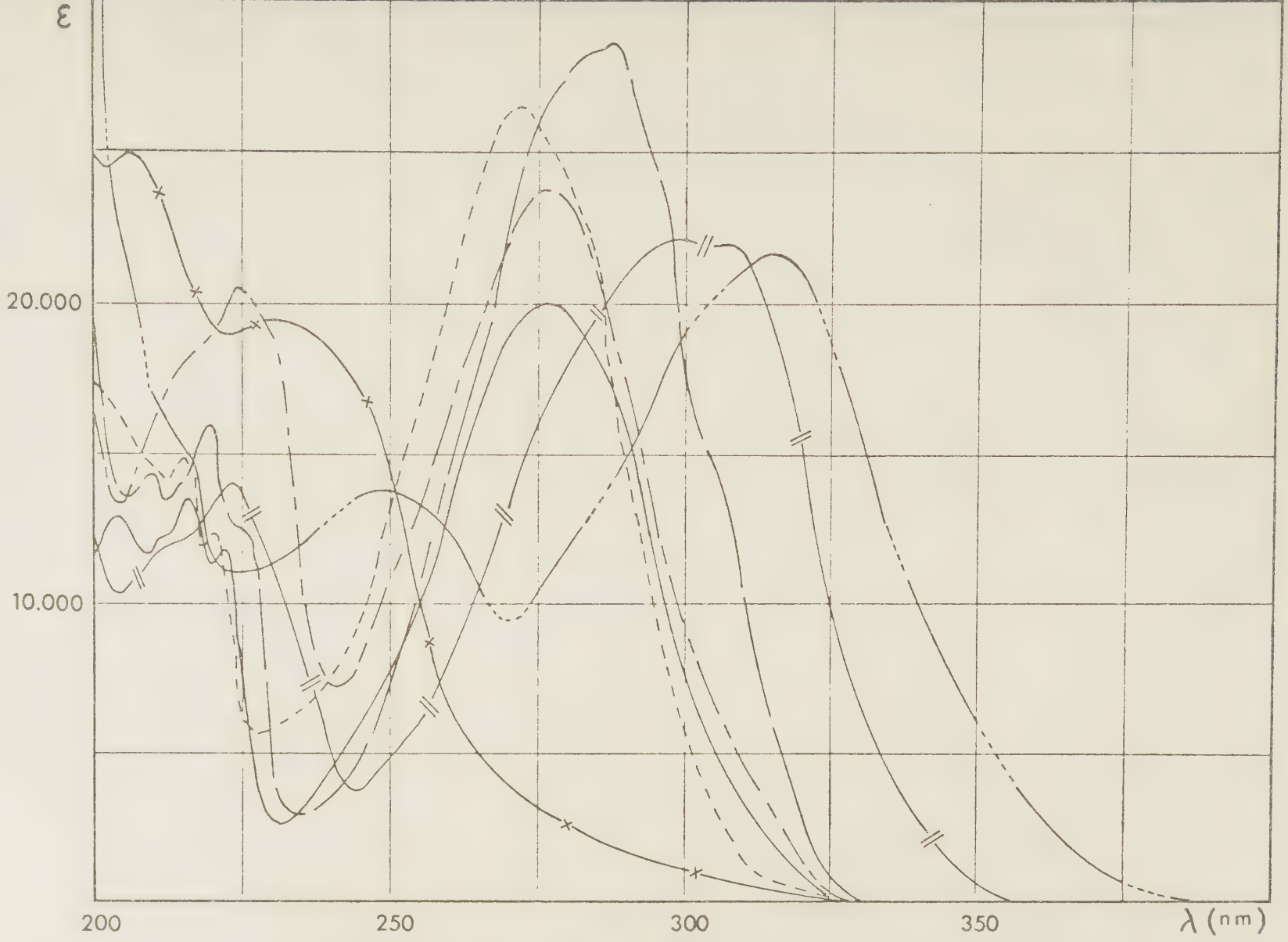


FIGURE 23

Spectre d'absorption en milieu aqueux des acides dinitro-3,5 benzohydroxamique, et cinnamohydroxamiques substitués à 25°C dans HCl 0,1 N.

11 —x— ; 12 —//— ; 13 —— ; 14 — — — ; 15 — · ; 17 — ···; 18 ----

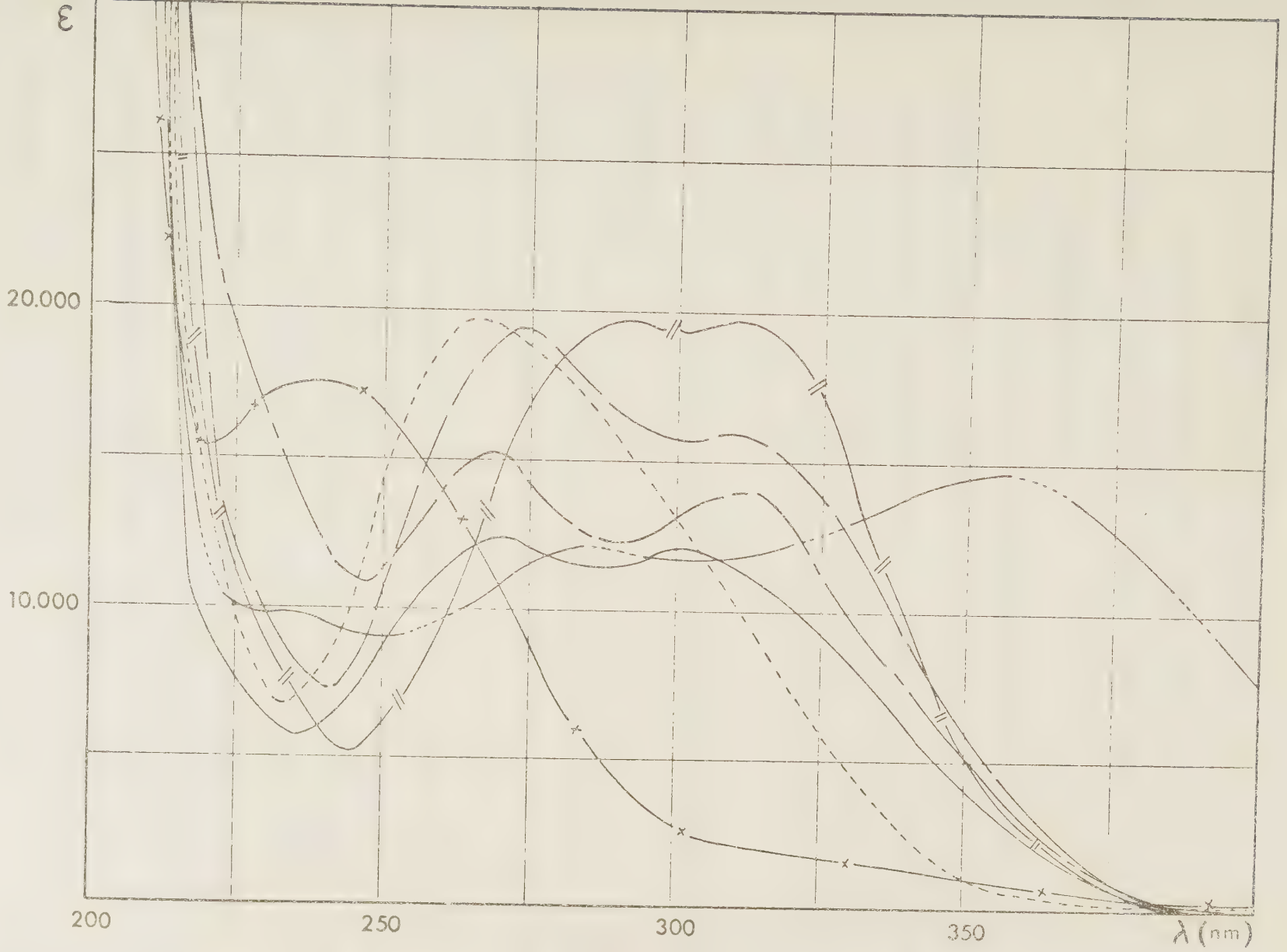


FIGURE 24

Spectre d'absorption en milieu aqueux des anions dinitro-3,5 benzohydroxamate et cinnamohydroxamate substitués à 25°C dans NaOH 0,05 N.

11 — x — ; 12 —//— ; 13 —— ; 14 — - ; 15 — · ; 17 — ··· ; 18 ····

2) Esters.

Benzoates d'éthyle ou de méthyle.

Les acides benzoïques substitués conduisent par action du chlorure de thionyle aux chlorures d'acide facilement transformés en esters.

Cinnamates d'éthyle.

Les p-chloro, o-nitro et p-nitrocinnamates d'éthyle ont été préparés à partir des acides correspondants. Les p-méthoxy, α-fluoro et m-bromocinnamates d'éthyle ont été préparés en faisant réagir, sur l'aldéhyde correspondant respectivement l'acétate d'éthyle en présence de sodium (115), le fluoroacétate d'éthyle en présence d'hydrure de sodium (116) et le malonate d'éthyle en présence de pyridine (117).

Acétates de phényle diversement substitués et acétate de p-nitrothiophényle.

L'acétate de dinitro-2,4 phényle a été préparé par acétylation du dinitro-2,4 phénol au moyen d'anhydride acétique, en présence d'une goutte d'acide sulfurique.

Les autres esters ont été préparés par la méthode de SPASOV (118) : acétylation des phénols par le chlorure d'acétyle en présence de magnésium, dans le benzène. Les phénols utilisés étaient des produits purs du commerce, à l'exception du dinitro-3,5 phénol et du chloro-4 nitro-3 phénol préparés à partir des anisoles correspondants par action du chlorure d'aluminium (123) et de l'acide sulfurique (120) respectivement ; le dinitro-3,4 phénol a été obtenu par nitration du nitro-3 phénol (124).

Les points de fusion des esters préparés sont indiqués dans le tableau XX.

TABLEAU XX

Points de fusion de l'acétate de p-nitrothiophényle et des acétates de phényle substitués décrits dans la littérature.

Substituant	F °C (*)	F °C (Litt)	Réf.
Acétate de p-nitrothiophényle			
	82	82	(23)
Acétates de phényle			
di NO_2-2,4	72	72-73	(119)
di NO_2-3,4	48	(**)	(63)
di NO_2-3,5	126	126-127	(119)
NO_2-4	78	81-82	(119)
Cl-4 NO_2-3(***)	83	83,5	(120)
NO_2-3	56	55-56	(119)
H	liq. Eb= 195-196	liq. Eb= 195,7	(119)
tri CH_3-3,4,5	59	59-60	(121)

(*) Points de fusion déterminés au capillaire

(**) Non indiqué

(***) Ester préparé par Mme G. GUILLOT.

L'acétate de méthoxy-4 nitro-3 phényle a été préparé par la réaction de Baeyer-Villiger effectuée sur l'acétophénone correspondante, selon le mode opératoire décrit par EMMONS et LUCAS (122). Après recristallisation de l'ester dans un mélange benzène-hexane, nous avons obtenu des aiguilles jaune pâle fondant à 105°.

I.R. : $HCCl_3$ $\nu_{C=O}$ = 1760 cm^{-1}

Analyse : Calc % C 51,49 H 4,18 N 6,61 O 38,12

Tr. % 51,49 4,30 6,63 37,88

Préparation des tosylates de nitro-4 phényle et dinitro-2,4 phényle.

Ces tosylates ont été préparés par action du chlorure de tosyle sur le nitrophénol correspondant en présence de carbonate de sodium, selon un mode opératoire décrit (125).

Tosylate de nitro-4 phényle F = 98° ((125) litt. F = 98°)

Tosylate de dinitro-2,4 phényle F = 122-123° ((126) litt. F = 122°).

N,O-diacylhydroxylamines et N-méthyl N,O-diacylhydroxylamines.

Les dérivés acétylés des acides hydroxamiques et N-méthylhydroxamiques ont été obtenus par acétylation de ces acides par l'anhydride acétique (127). Ils ont été identifiés par leur spectre I.R. (42) (bande amide vers 1650 cm^{-1}, bande acétate entre 1785 et 1805 cm^{-1} ; vibration N-H vers 3100 cm^{-1} pour les N,O-diacylhydroxylamines) et spectre de R.M.N. (singulet attribué aux trois protons du groupement acétyle entre 2,20 et 2,30 p.p.m.). Les points de fusion des composés préparés et décrits dans la littérature sont indiqués dans le tableau XXI. La N-p-méthoxybenzoyle O-acétylhydroxylamine non décrite précédemment, a fondu à 103-104° (solvant de recristallisation : alcool-eau).

Analyse : Calc. % C 57,41 H 5,30 O 30,59 N 6,70

Tr. % 57,23 5,48 30,51 6,61

I.R. : $HCCl_3$ $\nu_{CO\ amide}$: 1690 cm^{-1} $\nu_{CO\ ester}$: 1785 cm^{-1}.

TABLEAU XXI

Points de fusion des N-aroyl O-acétylhydroxylamines et N-aroyl O-acétyl N-méthylhydroxylamines.

Substituant	F °C (*)	F °C (Litt.)	Réf.
N-transcinnamoyl O-acétylhydroxylamine			
	112	112	(113)
N-benzoyl O-acétylhydroxylamines			
H	125	125	(127)
Cl-4	123	123	(127)
NO_2-4	173	173	(127)
N-benzoyl O-acétyl N-méthylhydroxylamines			
CH_3O-4	Liq. $Eb_{110}^{0,5}$	Liq. $Eb_{70}^{0,01}$	(128)
NO_2-4	91	86	(127)

(*) Points de fusion déterminés dans un capillaire.

3) Solvants et tampons.

L'éthanol pur à 95° a été distillé après un reflux d'une demi-journée sur pastilles de soude.

Les tampons utilisés sont obtenus par dissolution de produits Merck dans de l'eau récemment distillée et bouillie.

II. ANALYSE DES PRODUITS DE LA REACTION DE CERTAINS ACIDES HYDROXAMIQUES AVEC LES ACETATES DE p-NITROPHENYLE ET p-NITROTHIOPHENYLE.

Les produits obtenus par action des acétates de p-nitrophényle (ou p-nitrothiophényle) sur les acides cinnamohydroxamique, benzohydroxamique et p-nitrobenzohydroxamique sont identiques aux N-aroyl, O-acétylhydroxylamines synthétisées par acétylation de l'acide hydroxamique par l'anhydride acétique. Leur formation s'accompagne de la mise en liberté de p-nitrophénol ou de disulfure de p-nitrophényle [F = 180° (179)] provenant de l'oxydation de l'anion p-nitrothiophénate ; ces deux produits ont également été identifiés.

Ces réactions ont été effectuées de la façon suivante : à 0,0025 mole d'acide hydroxamique en solution dans 50 ml d'un mélange éthanol-eau (25 : 75) on ajoute 0,0025 mole d'acétate de p-nitrophényle (ou de p-nitrothiophényle) dissous dans 20 ml d'éthanol, le pH étant maintenu constant (pH = 7,2) par addition continue d'une solution de soude 0,01 M. Dans le cas de la réaction de l'acide cinnamohydroxamique avec l'acétate de p-nitrothiophényle, le disulfure de p-nitrophényle précipite. Par acidification et concentration du filtrat on obtient la N-cinnamoyl, O-acétylhydroxylamine cristallisée. Ce produit a été identifié par son point de fusion et son spectre I.R., identiques à ceux d'un échantillon authentique.

Dans le cas de la réaction de l'acide p-nitrobenzohydroxamique avec l'acétate de p-nitrophényle, le sel de sodium de la N-p-nitrobenzoyl, O-acétyl-

hydroxylamine précipite partiellement, tandis que le p-nitrophénate de sodium reste en solution ; le solide est mis en suspension dans une solution d'acide chlorhydrique et la N-p-nitrobenzoyl, O-acétylhydroxylamine est ainsi libérée et caractérisée par son point de fusion et son spectre I.R. comparés à ceux d'un échantillon authentique. Le produit d'acétylation de l'acide benzohydroxamique par l'acétate de p-nitrophényle ou de p-nitrothiophényle a des R_F identiques à ceux d'un échantillon authentique de N-benzoyl, O-acétylhydroxylamine, sur couche mince de gel de silice dans le système éluant, cyclohexane-acétate d'éthyle (50 : 50) et couche mince de cellulose dans le système éluant butanol-eau-acide acétique (40 : 50 : 10).

III. MESURE DES CONSTANTES DE DISSOCIATION DES ACIDES ET DES PHENOLS.

Les constantes de dissociation des acides hydroxamiques et des phénols ont été déterminées par dosage potentiométrique, effectué à l'aide d'un pH mètre Radiometer TTT 1c, muni d'un étaleur d'échelle PHA 630 T et d'une autoburette ABU 1b. L'électrode utilisée, du type Radiometer G 202 C ou Radiometer G 202 B a été étalonnée au moyen de tampons aqueux standard (130 a) : phtalate monopotassique 0,05 M ; mélange équimoléculaire de phosphate monopotassique et de phosphate disodique 0,025 M ; borax 0,01 M.

Une solution hydro-alcoolique (12 % v/v en éthanol) de l'acide hydroxamique ou du phénol dont la concentration varie de 2.10^{-3} M à 10^{-2} M suivant la solubilité du produit est dosée à température constante par une solution aqueuse de soude 20 fois plus concentrée, la force ionique étant ajustée à $\mu = 0{,}08$ par addition de chlorure de potassium. Les pK_a sont calculés par la relation :

$$pK_a = pH - \log \frac{C_{A^-}}{C_{AH}}$$

C_{A^-} étant la concentration en anion hydroxamate ou en phénate, C_{AH} la concentration en acide hydroxamique ou en phénol.

Ce sont des pK_a apparents mais comme ils sont déterminés dans les conditions des expériences de cinétique (solvant, force ionique, température), il n'est pas nécessaire ici de calculer les valeurs thermodynamiques.

Les écarts observés au cours du dosage, pour différentes valeurs du rapport C_{A^-}/C_{AH} sont $\pm$ 0,015 unités de pH. La reproductibilité, étudiée en dosant des échantillons différents d'un même acide est $\pm$ 0,02 unité de pH. On peut donc admettre une erreur de $\pm$ 0,02 pour les valeurs des pK_a.

IV. MESURE DES VITESSE ET TRAITEMENT DES DONNEES.

Les vitesses des réactions ont été déterminées en dosant par spectrophotométrie visible soit le phénate libéré, soit le complexe ferrique de l'acide hydroxamique ou N-méthylhydroxamique, composés pour lesquels la loi de Beer est suivie.

Les dosages ont été effectués à l'aide d'un spectrophotomètre Cary 15 ou Unicam 1800 couplé avec un enregistreur AR 25, ces appareils étant munis d'un dispositif de thermostatisation.

Les calculs ont été faits au moyen d'une calculatrice Diehl Algotronic.

1- Réaction des acides hydroxamiques et N-méthylhydroxamiques avec les esters de phényle.

a) Le phénate libéré est dosable dans le visible.

Mode opératoire.

Nous mesurons l'absorption du phénate libéré dans la cuve du spectrophotomètre à une longueur d'onde à laquelle les réactifs et les produits

d'acétylation et de tosylation de l'acide hydroxamique ou N-méthylhydroxamique n'absorbent pas. La réaction est effectuée dans un mélange éthanol-eau (12% v/v) en présence d'un excès de 5 à 20 fois d'acide hydroxamique ou N-méthylhydroxamique. La longueur d'onde à laquelle la réaction a été suivie et la concentration en ester utilisée sont indiquées dans le tableau XXII. Le pH est maintenu constant par des tampons : phosphate monopotassique - soude (pH 6,75 à 7,65) (130 a), tris-hydroxyméthylamino méthane - acide chlorhydrique (pH 8,50) (130 b), carbonate de sodium - soude (pH 10 à 10,50) (130 c). La force ionique est maintenue constante (μ = 0,08) par addition éventuelle de chlorure de potassium. Nous avons vérifié que le pH ne variait pas au cours de la réaction : les pH sont mesurés au moyen du pH mètre Radiometer étalonné avec des tampons aqueux du "National Bureau of Standard" (voir p.104).

La température est lue sur un thermomètre plongeant dans une cuve auxiliaire placée dans l'enceinte thermostatée du spectrophotomètre. La précision sur la température varie de $\pm$ 0,2° à 25° à $\pm$ 0,3 à 45 et 5°.

Un mode opératoire type pour la réaction de l'acide benzohydroxamique avec l'acétate de p-nitrophényle est le suivant : nous préparons une solution mère $1{,}25.10^{-3}$ M d'acétate de p-nitrophényle et une solution mère $2{,}5.10^{-2}$ M d'acide benzohydroxamique dans l'éthanol. Dans une fiole de 25 ml, nous introduisons 4 ml de tampon phosphate - soude 0,5 M, 18,5 ml d'eau, 1 ml d'éthanol, 1 ml de solution mère de l'acide benzohydroxamique ; la fiole est placée dans un thermostat. Lorsque la température attendue est atteinte, la réaction est déclenchée par addition de 1 ml de la solution mère de l'ester. Le volume final est 25 ml en raison de la contraction de volume résultant du mélange eau-alcool. Nous remplissons rapidement la cuve du spectrophotomètre et l'enregistrement de l'absorption commence une minute environ après le début de la réaction. (La cuve témoin contient tous les produits à la même concentration que la cuve de mesure, sauf l'ester).

TABLEAU XXII

Concentrations en ester et longueurs d'onde auxquelles ont été suivies les réactions des anions hydroxamate et N-méthylhydroxamate avec les acétates et tosylates de phényle.

phénate libéré (ou thiophénate)	λ (nm)	C_{ester} (M^{-1})
di NO_2-2,4 C_6H_3-O^-	400	5.10^{-5}
di NO_2-3,4 C_6H_3-O^-	400	$2,5.10^{-5}$
di NO_2-3,5 C_6H_3-O^-	400	5.10^{-4}
NO_2-4 C_6H_4-O^-	400	5.10^{-5}
Cl-4,NO_2-3 C_6H_3-O^-	385	7.10^{-4}
NO_2-3 C_6H_4-O^-	350	5.10^{-4}
MeO-4,NO_2-3 C_6H_3-O^-	420	$3,75.10^{-4}$
NO_2-4 C_6H_4-S^-	414	5.10^{-5}

Détermination des constantes de vitesse.

La vitesse d'apparition du phénate peut être mise sous la forme :

$$v = \frac{dx}{dt} = -\frac{d(a-x)}{dt} = k_{obs}\,(a-x)\,t \qquad [52]$$

a est la concentration initiale en ester (ou la concentration en phénate au temps infini, soit dix temps de demi-réaction environ, la réaction étant totale dans les conditions utilisées), x la concentration en phénate au temps t. Par intégration nous obtenons :

$$\ln \frac{a-x}{a} = -k_{obs}\,t \qquad [53]$$

Les densités optiques D_t et D_∞ sont proportionnelles aux concentrations en phénate à l'instant t et au temps ∞. L'équation précédente peut être mise sous la forme :

$$\ln \frac{D_\infty - D_t}{D_\infty} = -k_{obs}\,t \qquad [54]$$

La pente k_{obs} de la droite $\ln (D_\infty - D_t)$ en fonction du temps est calculée par la méthode des moindres carrés. L'erreur sur k_{obs} est généralement faible (indice de corrélation supérieur à 0,9998 pendant 60 à 90 % de la réaction suivant l'excès d'acide hydroxamique ou N-méthylhydroxamique utilisé). La reproductibilité est bonne (3 %). Cependant, dans le cas de la réaction avec le tosylate de p-nitrophényle ou l'acétate de p-nitrothiophényle, il est difficile de connaître avec précision la densité optique de fin de réaction, la réaction étant très lente dans le cas du tosylate et l'anion p-nitrothiophénate commençant à s'oxyder en disulfure de p-nitrophényle dans le cas de l'acétate : la précision sur k_{obs} est alors moins bonne.

Le calcul de la constante de vitesse relative à l'anion hydroxamate ou N-méthylhydroxamate $k_{A^-} = \frac{k_{obs}}{C_{A^-}}$ nécessite le calcul de la concentration en anion C_{A^-} par la relation [5] $C_{A^-} = \frac{C_{A_T}}{1 + \frac{a_{H^+}}{K_a}}$

$\frac{a_{H^+}}{K_a}$ est calculé à partir de $\log \frac{a_{H^+}}{K_a} = pK_a - pH$.

L'erreur sur k_{A^-} provient essentiellement du calcul de C_{A^-} à partir de la relation [5] qui fait intervenir l'erreur sur pK_a ($\pm$ 0,02) et sur pH ($\pm$ 0,015). L'erreur sur log k_{A^-}, estimée d'après la reproductibilité est $\pm$0,02 pour les acétates de phényle, $\pm$ 0,03 pour l'acétate de p-nitrothiophényle et tosylate de p-nitrophényle.

b) Le phénate libéré n'absorbe pas dans le visible.

Mode opératoire.

Nous mesurons l'absorption du complexe ferrique de l'acide hydroxamique ou N-méthylhydroxamique non consommé préparé à partir de parties aliquotes prélevées à des temps t. La réaction est effectuée dans un mélange éthanol-eau (12 % v/v) dans une enceinte thermostatée (25° $\pm$ 0,2), le pH étant maintenu constant ($\pm$ 0,015) à l'aide d'un pH Stat Radiometer et la force ionique assurée par du chlorure de potassium. La réaction est effectuée dans les conditions d'un deuxième ordre, les concentrations en acide et en ester étant comprises entre 10^{-3} et 5.10^{-3} M. Comme précédemment, nous préparons des solutions mères de l'acide hydroxamique ou N-méthylhydroxamique et de l'ester, la réaction étant déclenchée par addition de l'ester. Le volume initial du mélange réactionnel est 50 ml.

Le complexe ferrique est préparé selon le mode opératoire décrit par JENCKS (131) : 1 ml de solution prélevé est ajouté à 4 ml de chlorure ferrique à 10 % dans l'acide chlorhydrique 0,7 M. Après 3 mn, l'absorption du complexe est mesurée à 540 nm (voir Fig. 25 à titre d'exemple de vérification de la loi de Beer pour le complexe ferrique d'un acide hydroxamique).

Détermination des constantes de vitesse.

La réaction est effectuée dans les conditions d'un deuxième ordre, l'équation de vitesse est de la forme :

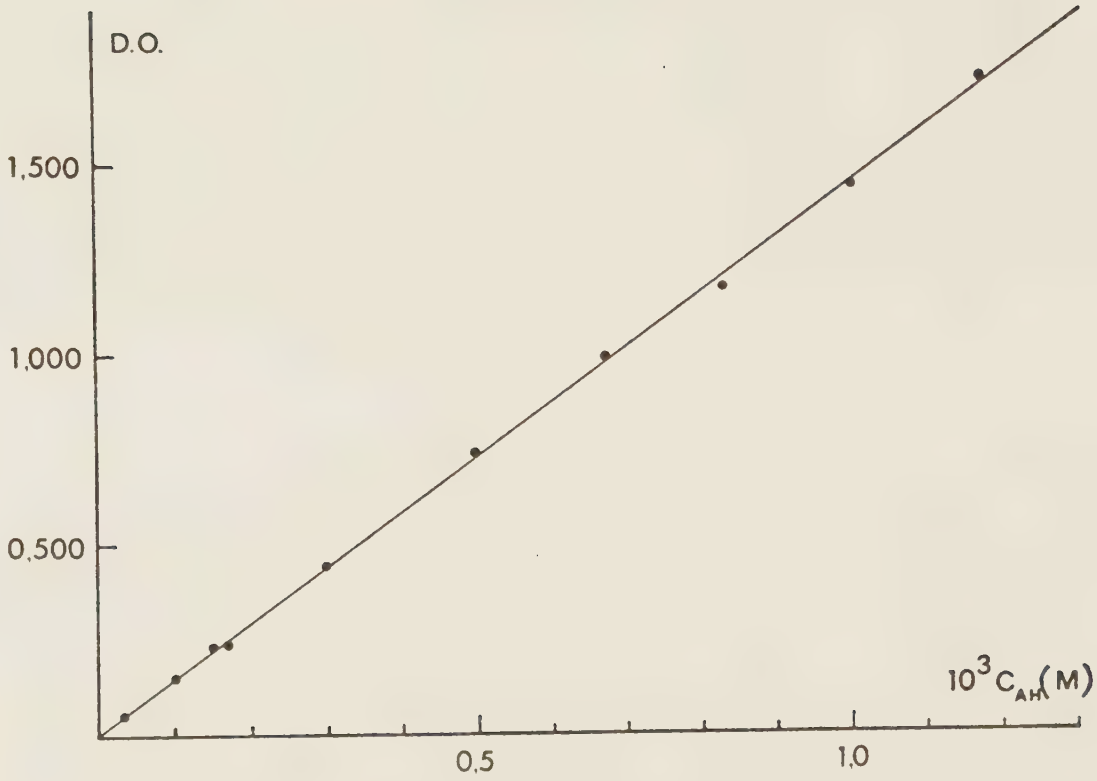


FIGURE 25

Absorption du complexe ferrique de l'acide p-méthoxybenzohydroxamique à 540 nm en fonction de la concentration en acide hydroxamique. Ethanol-eau (12 % v/v), 25°C.

$$v = - \frac{dC_A}{dt} = k_{A^-} C_{A^-} C_E \qquad [55]$$

Par intégration nous obtenons :

$$\ln \frac{C_{A^-}}{C_E} = k_{A^-} (C_{A^-_o} - C_{E_o}) t + \ln \frac{C_{A^-_o}}{C_{E_o}} \qquad [56]$$

$C_{A^-_o}$ et C_{E_o} étant les concentrations initiales en anion hydroxamate et en ester. La pente $k_{A^-} (C_{A^-_o} - C_{E_o})$ de la droite $\ln \frac{C_{A^-}}{C_E}$ en fonction du temps est obtenue par la méthode des moindres carrés. L'indice des corrélations est supérieur à 0,9995. L'erreur sur $\log k_{A^-}$ estimée d'après la reproductibilité est $\pm$ 0,02.

2- Réaction de l'ion hydroxyle avec les N,O-diacylhydroxylamines et N,O-diacyl N-méthylhydroxylamines.

Mode opératoire.

Les réactions sont effectuées à pH compris entre 8,50 et 9,50 dans le cas des N,O-diacyl N-méthylhydroxylamines et pH 12,50 à 13,50 dans le cas des N,O-diacylhydroxylamines. Le pH est maintenu constant à $\pm$ 0,03 au moyen d'un pH Stat. Le solvant est un mélange éthanol-eau (12 % v/v) et la force ionique variable est imposée par la soude. Les concentrations initiales en ester utilisées varient de 3.10^{-3} à 10^{-2} M, la solution hydro-alcoolique étant préparée au moment de l'emploi. La réaction est déclenchée par élévation du pH. Nous dosons l'acide hydroxamique ou N-méthylhydroxamique formé par la méthode décrite précédemment, le volume de solution prélevé aux temps t étant 1 ml ou 0,5 ml suivant la concentration utilisée en ester.

Détermination des constantes de vitesse.

La concentration en ion hydroxyle étant constante, la vitesse d'apparition de l'acide hydroxamique suit la relation de pseudo premier ordre :

$$\frac{dy}{dt} = - \frac{d(b-y)}{dt} = k_{obs} (b-y) \qquad [57]$$

b étant la concentration initiale en N,O-diacylhydroxylamine ou N,O-diacyl

N-méthylhydroxylamine, y la concentration en acide hydroxamique ou N-méthylhydroxamique libéré à l'instant t. Par intégration, nous obtenons :

$$\ln \frac{b-y}{b} = - k_{obs}\, t \qquad [58]$$

La pente de la droite ln (b-y) en fonction du temps est obtenue par le méthode des moindres carrés. L'indice de corrélation est supérieur à 0,9995. La constante de vitesse de deuxième ordre est $k_{OH^-} = \frac{k_{obs}}{C_{OH^-}}$. Pour les réactions effectuées à pH compris entre 8,50 et 9,50, la concentration en ion hydroxyle a été calculée à partir du pH lu, le pH mètre étant étalonné à l'aide de tampons aqueux usuels. Pour les réactions effectuées à pH plus élevé (12,5 à 13,5), l'étalonnage du pH mètre présente des difficultés car il n'existe pas plusieurs tampons étalon stables reproductibles (130). Nous avons choisi d'étalonner avec des solutions aqueuses de soude, la concentration en ion hydroxyle étant lue sur la courbe mV = f (C_{OH^-}) (Fig. 26). La précision sur log k_{OH^-} estimée d'après la reproductibilité est $\pm$ 0,05.

3- Détermination des paramètres d'activation.

Energie d'activation.

La pente de la droite obtenue en portant ln k en fonction de $\frac{1}{T}$ est égale à $- \frac{E_a}{R}$, R étant la constante des gaz parfaits (R = 2 cal.deg.$^{-1}$).

L'erreur sur l'énergie d'activation estimée à partir des écarts observés par rapport à la droite d'Arrhénius est $\pm$ 0,5 Kcal.

Enthalpie et entropie d'activation.

A partir de la relation d'Arrhénius et de la théorie de l'état de transition, les valeurs de l'enthalpie ($\Delta H^{\neq}$) et de l'entropie ($\Delta S^{\neq}$) d'activation sont données par les relations (46) :

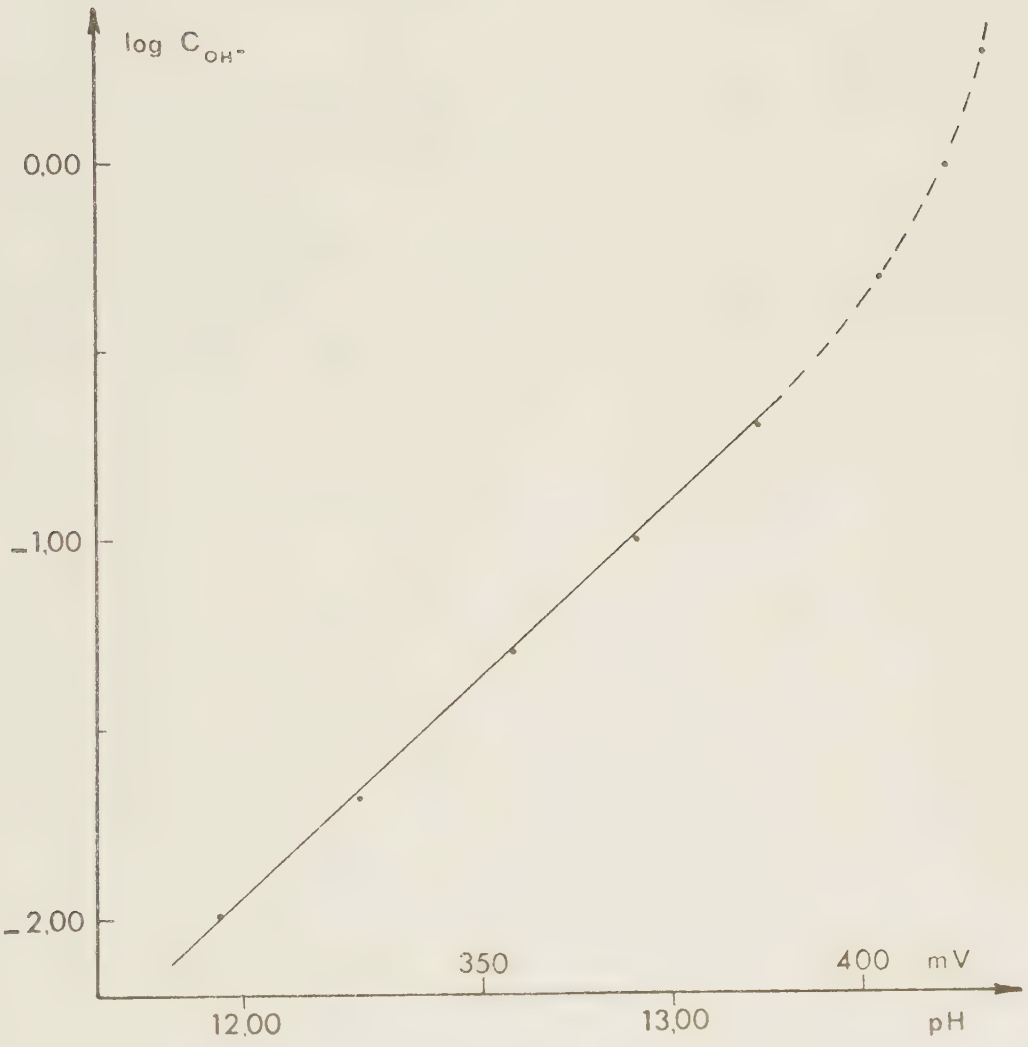


FIGURE 26

Variation du pH en fonction de la concentration de la soude en solution aqueuse à 25°C.

$$\Delta H^{\neq} = E_a - RT \qquad [59]$$

$$\Delta S^{\neq} = 2{,}303\ R\ (\log k - \log \frac{ek}{h} - \log T + \frac{E_a}{2{,}303\ RT}) \qquad [60]$$

k est la constante de Boltzmann

h est la constante de Planck.

A 25°C :

$$\Delta H^{\neq}\ (\text{Kcal}) = E_a - 0{,}60$$

$$\Delta S^{\neq}\ (\text{u.e.}) = 4{,}58\ (\log k - 10{,}753 - \log T + \frac{E_a}{4{,}576\ T})$$

quand l'énergie d'activation est exprimée en calories, le temps en secondes, les concentrations en moles par litre.

En tenant compte de l'erreur sur l'énergie d'activation et sur les logarithmes de la constante de vitesse et de la température, nous pouvons estimer une erreur sur l'entropie d'activation de $\pm$ 1 u.e.

B I B L I O G R A P H I E

(1) H.LOSSEN, Ann. Chem., 1869, 150, 314.

(2) H.L. YALE, Chem. Rev., 1943, 33, 209.

(3) F. MATHIS, Bull. Soc. Chim., 1953, D9.

(4) P.A.S. SMITH, The Chemistry of Open Chain Nitrogen Compounds, W.A. Benjamin, New-York, 1966, vol. 2, p. 68.

(5) W. LOSSEN, Ann. Chem., 1872, 161, 347.

(6) W.W. BRANDT, Record Chem. Prog., 1960, 21, 159.

(7) T. EMERY, Advances in Enzymology, 1971, 35, 135.

(8) F.A. KUEHL et coll, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 2344.

(9) R.T. COUTTS, Can. J. Pharm. Sci., 1967, 2, 1.

(10) R.G. GALE, J.B. HYNES, and A.B. SMITH, J. Méd. Chem., 1970, 13, 571.

(11) J.O. EDWARDS et R.G. PEARSON, J.Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 16.

(12) A.L. GREEN, G.L. SAINSBURY, B. SAVILLE and M. STANSFIELD, J. Chem. Soc., 1958, p. 1583.

(13) B.E. HACKLEY, R.E. PLAPINGER, M. STOLBERG et T. WAGNER-JAUREGG, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 3651.

(14) R. SWIDLER et G.M. STEINBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1956, 78, 3594.

(15) M.A. STOLBERG et W.A. MOSHER, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 2618.

(16) R. SWIDLER, R.E. PLAPINGER et G.M. STEINBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 3271.

(17) G.F. ENDRES et J. EPSTEIN, J. Org. Chem., 1959, 24, 1497.

(18) I.B. WILSON, Discuss. of the Faraday Soc., 1955, 20, 114.

(19) A.L. GREEN et J.D. NICHOLLS, Biochem. J., 1959, 72, 70.

(20) W.P. JENCKS et J. CARRIUOLO, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 1778.

(21) H. KWART et H. OMURA, J. Org. Chem., 1969, 34, 318.

(22) W.B. GRUHN et M.L. BENDER, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5883.

(23) A. RAOULT et M. VILKAS, Bull. Soc. Chim., 1968, 8, 3315.

(24) W.P. JENCKS et M. GILCHRIST, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 2622.

(25) R.L. DUTTA et S. GHOSH, J. Indian Chem. Soc., 1967, 44 (10), 820.

(26) T.C. BRUICE et R. LAPINSKI, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 2265.

(27) J.N. BRONSTED et K. PEDERSEN, Z. Phys. Chem., 1924, 108, 185.

(28) R.P. BELL, The proton in Chemistry, Methuen and Co Ltd, London, 1959, p. 155

(29) R.F. HUDSON, Chimia, 1962, p. 173.

(30) J.F. BUNNETT, Ann. Rev. Phys. Chem., 1963, 14, 271.

(31) T.C. BRUICE et S.J. BENKOVIC, Bioorganic Mechanisms, Vol. I, Benjamin, New-York, 1966, a) p. 27, b) p. 44.

(32) W.P. JENCKS, Catalysis in Chemistry and Enzymology, McGraw-Hill, New-York, 1969, p. 81.

(33) a) J.E. LEFFLER, Science, 1953, p. 340.

b) J.E. LEFFLER et E. GRUNWALD, Rates and Equilibria of Organic Reactions, John Wiley and Sons, New-York and London, 1963.

(34) J.R. MURDOCH, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 4410.

(35) R.P. BELL, Acid Base Catalysis, Clarendon Press, Oxford, 1941, p. 94.

(36) J. GERSTEIN et W.P. JENCKS, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 4655.

(37) A.R. FERSHT et W.P. JENCKS, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 5432.

(38) R.A. MARCUS, J. Phys. Chem., 1968, 72, 891.

(39) R.A. MARCUS, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 7224.

(40) L.P. HAMMETT, Physical Organic Chemistry, McGraw-Hill, New-York, 1940.

(41) H.H. JAFFE, Chem. Rev., 1953, 53, 191.

(42) O. EXNER et W. SIMON, Coll. Czech. Chem. Comm., 1965, 30, 4078.

(43) S. MIZUKAMI et K. NAGATA, Chem. Pharm. Bull., 1966, 14, 1249.

(44) P.R. WELLS, Linear Free Energy Relationships., Acad. Press, London, New-York, 1968, p. 21.

(45) J.E. LEFFLER, J. Org. Chem., 1955, 20, 1202.

(46) J.F. BUNNETT, Rates and Mechanisms of Reaction, Part I, Interscience, New-York, 1961, p. 201.

(47) F. MATHIS, C.R. Acad. Sci., 1951, 232, 505.

(48) D. HADZI et D. PREVORSEK, Spectrochim. Acta, 1957, 10, 38.

(49) O. EXNER et B. KAKÁC, Coll. Czech. Chem. Comm., 1963, 28, 1656.

(50) O. EXNER, Coll. Czech. Chem. Comm., 1965, 30, 652.

(51) R.E. PLAPINGER, J. Org. Chem., 1959, 24, 802.

(52) G.M. STEINBERG et R. SWIDLER, J. Org. Chem., 1965, 30, 2362.

(53) O. EXNER, Coll. Czech. Chem. Comm., 1964, 29, 1337.

(54) O. EXNER et J. HOLUBEK, Coll. Czech. Chem. Comm., 1965, 30, 940.

(55) O. EXNER, Dansk. Tidsskr. Farm., 1968, 42, 169.

(56) J.D. AUBORT et R.F. HUDSON, Chem. Comm., 1970, p. 938.

(57) H.S. HARNED et B.B. OWEN, The Physical Chemistry of Electrolytic Solutions, 3e Ed., Reinhold, New-York, 1958, p. 661.

(58) R.F. HUDSON et G. KLOPMAN , J. Chem. Soc., 1962, 1062.

(59) R.F. HUDSON et G. LOVEDAY, J. Chem. Soc., 1962, 1068.

(60) M.L. BENDER, Chem. Rev., 1960, 60, 53.

(61) S.L. JOHNSON, dans V. GOLD, Advances in Physical Organic Chemistry, Acad. Press, London, 1967, vol. V, p. 237.

(62) J.J. RYAN et A.A. HUMFFRAY, J. Chem. Soc. (B), 1966, 842.

(63) V. GOLD, D.G. OAKENFULL et T. RILEY, J. Chem. Soc. (B), 1968, 515.

(64) C.G. MITTON, R.L. SCHOWEN, M. GRESSER et J.SHAPLEY, J.Amer.Chem.Soc.1969,91,2036.

(65) T.C. BRUICE et S.J. BENKOVIC, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 418.

(66) J.F. KIRSCH, W. CLEWELL et A. SIMON, J. Org. Chem., 1968, 33, 127.

(67) C.G. SWAIN et E.C. LUPTON, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 4328.

(68) G.S. HAMMOND, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 334.

(69) S.I. MILLER, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 101.

(70) S.A. KHAN et A.J. KIRBY, J. Chem. Soc. (B), 1970, 1172.

(71) R.V. VIZGERT, Russian Chemical Reviews, 1963, 32, 1.

(72) A.R. FERSHT et W.P. JENCKS, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 5443.

(73) J.C. HARRIS et J.L. KURZ, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 349.

(74) T.C. BRUICE, T.H. FIFE, J.J. BRUNO et N.E. BRANDON, Biochemistry,1962,1, 7.

(75) L. SENATORE, E. CIUFFARIN et A. FAVA, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 3035.

(76) G.W. JAMESON et J.M. LAWLOR, J. Chem. Soc. (B), 1970, 53.

(77) M. GREGORY et T.C. BRUICE, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 4400.

(78) G. KLOPMAN, K. TUSUDA, J.B. LOUIS et R.E. DAVES, Tetrahedron, 1970,26,4549.

(79) J.E. DIXON et T.C. BRUICE, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 3248.

(80) J.E. DIXON et T.C. BRUICE, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 6592.

(81) J.D. AUBORT et R.F. HUDSON, Chem. Comm., 1970, 1378.

(82) S. OAE, Y. KADOMA et Y. YANO, Bull. Chem. Soc. Japan, 1969, 42, 1110.

(83) G. BIGGI et F. PIETRA, J. Chem. Soc. (B), 1971, 44.

(84) T.C. BRUICE, A. DONZEL, R.W. HUFFMAN, A.R. BUTLER, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 2106.

(85) L.R. FEDOR et T.C. BRUICE, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 4117.

(86) K.B. WIBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 2519.

(87) S.J. BENKOVIC et P.A. BENKOVIC, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 5504.

(88) R. BARNETT et W.P. JENCKS, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 5963.

(89) J.W. OGILVIE, J.T. TILDON et B.S. STRAUCH, Biochemistry, 1964, 3, 754.

(90) J.D. AUBORT et R.F. HUDSON, Chem. Comm., 1969, 1342.

(91) L.L. SCHLAGER et F.A. LONG, dans V. GOLD, Advances in Physical Organic Chemistry, Acad. Press, London and New-York, 1963, Vol. I, p. 26.

(92) J.E. DIXON, Ph D. University of California, Santa Barbara, 1971, n° 72-7456.

(93) E.G. SANDER et W.P. JENCKS, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 6154.

(94) J.D. AUBORT et R.F. HUDSON, Chem. Comm., 1970, 937.

(95) J.O. EDWARDS, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 1540.

(96) R.E. DAVIS et A. COHEN, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 440.

(97) C. DUBOC, Bull. Soc. Chim., 1970, 5, 1768.

(98) F. FILIPPINI et R.F. HUDSON, Chem. Comm., 1972, 522.

(99) G. KORTUM, W. VOGEL et K. ANDRUSSOW, Dissociation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution, Butterworth, London, 1961, p. 445.

(100) R.G. PEARSON, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 3533.

(101) J.E. Mc ISAAC, L.R. SUBBARAMAN, J. SUBBARAMAN, H.A. MULHAUSEN et E.J. BEHRMAN, J. Org. Chem., 1972, 37, 1037.

(102) J. EPSTEIN, R.E. PLAPINGER, H.O. MICHEL, J.R. CABLE, R.A. STEPHANI, R.J. HESTER, C. BILLINGTON Jr et G.R. LIST, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 3075.

(103) E.J. BEHRMAN, M.J. BIALLAS, H.J. BRASS, J.O. EDWARDS et M. ISAKS, J. Org. Chem., 1970, 35, 3069.

(104) J.E. DIXON et T.C. BRUICE, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 2052.

(105) R.H. BROMILOW, S.A. KHAN et A.J. KIRBY, J. Chem. Soc. (B), 1972, 911.

(106) C.R. HAUSER et W.B. RENFROW, Org. Synth., Coll. vol. 2, p. 67.

(107) W.N. FISHBEIN, T.S. WINTER et J.D. DAVIDSON, J. Biol. Chem., 1965, 240, 2402.

(108) M.A. STOLBERG, W.A. MOSHER et T. WAGNER-JAUREGG, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 2615.

(109) W. LOSSEN, Ann. Chem., 1894, 281, 169.

(110) T.F. EMERY et J.B. NEILANDS, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 3658.

(111) K. BURACZEWSKI et coll., Przemysl Chem., 1964, 43 (11), 626.

(112) A. JEANRENAUD, Ber. 1889, 22, 1273.

(113) THIELE et PICKARD, Ann. Chem., 1899, 309, 194.

(114) N.P. BUU-HOÏ, C.L. GILLET, G.E. LAMBELIN, J.L. ROBA et J.E. THIRIAUX, J. Med. Chem., 1970, 13, 211.

(115) A. MOREAU, Bull. Soc. Chim., 1948, 414.

(116) E. ELKIK, Bull. Soc. Chim., 1964, 2258.

(117) C. WALLING et K.B. WOLFSTIRN, J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 852.

(118) A. SPASOV, Chem. Abstr., 1940, 34, 2343.

(119) Handbook of Chemistry and Physics, 52e Ed., 1971-1972.

(120) H. VAN HERP, J. Prakt. Chem., 1930, 127 (2), 20 et 32.

(121) K.V. AUWERS et F. WIENERS, Ber., 1925, 58, 2815.

(122) W.D. EMMONS et G.B. LUCAS, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 2287.

(123) N.V. SIDGWICK et T.W.J. TAYLOR, J. Amer. Chem. Soc., 1922, 1853.

(124) H. VERMEULEN, Rec. Trav. Chim. Pays Bas, 1906, 25, 12.

(125) F. REVERDIN et P. CREPIEUX, Bull. Soc. Chim., 1901, 25, 1045.

(126) S.I. HEILBRON et H.M. BUNBURY, Dictionary of Organic Compounds, Vol.II,p.386.

(127) O. NEUNHOEFFER et R. GOTTSCHLISCH, Ann. Chem., 1970, 736, 100.

(128) P.G. SAMMES, J. Chem. Soc. (B), 1965, 6608.

(129) E. HOGGARTH et W.A. SEXTON, J. Chem. Soc., 1947, 815.

(130) R.G. BATES, Determination of pH, Theory and Practice, J. Wiley, New-York, 1965 ; a) p. 78 ; b) p. 157 ; c) p. 160 ; d) p. 161.

(131) J.F. KIRSCH et W.P. JENCKS, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 837.